

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有權機關  
國際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 4 月 22 日 (22.04.2004)

## PCT

(10) 国際公開番号  
**WO 2004/033474 A1**

(51) 國際特許分類<sup>7</sup>: C07H 15/04, 13/06, A61K 7/00, 7/48, 31/7024, 31/7028, A61P 17/16, 43/00

(INOUE, Shintaro) [JP/JP]; 〒250-0851 神奈川県 小田原市 曾比 2 2 3 5-5 Kanagawa (JP).

(21) 國際出願番号: PCT/JP2003/009428

(22) 國際出願日: 2003 年7 月25 日 (25.07.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2002-295733	2002年10月9日 (09.10.2002)	JP
特願2003-9365	2003年1月17日 (17.01.2003)	JP
特願2003-79595	2003年3月24日 (24.03.2003)	JP

**(81) 指定国 (国内):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): カネボウ株式会社 (KANEBO, LTD.) [JP/JP]; 〒131-0031 東京都墨田区墨田五丁目17番4号 Tokyo (JP).

**規則4.17に規定する申立て:**

— USのための発明者である旨の申立て (規則 4.17(iv))

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 福永 恭子 (FUKUNAGA, Kyoko) [JP/JP]; 〒250-0875 神奈川県小田原市 南鴨宮 3-2-9 Kanagawa (JP). 佐用 哲也 (SAYO, Tetsuya) [JP/JP]; 〒250-0863 神奈川県小田原市 飯泉 220-1-405 Kanagawa (JP). 酒井 進吾 (SAKAI, Shingo) [JP/JP]; 〒250-0055 神奈川県小田原市 久野 1082-1 Kanagawa (JP). 井上 紳太郎

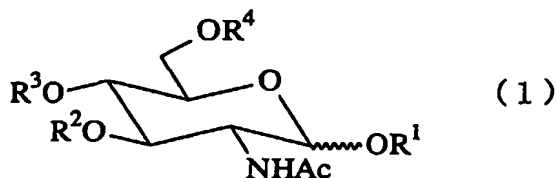
**添付公開書類:**

— 國際調查報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

**(54) Title:** N-ACETYLGLUCOSAMINE DERIVATIVES AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: N-アセチルグルコサミン誘導体、及びその用途



**(57) Abstract:** An acetylated N-acetylglucosamine derivative represented by the following general formula (1) and a hyaluronic acid production promoter containing the same and a skin preparation for external use containing the same. General formula (1): wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen or C<sub>2-18</sub> alkyl; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> may be either the same or different and each represents hydrogen or C<sub>2-18</sub> acyl; and the stereostructure at the 1-position may be either  $\alpha$ - or  $\beta$ -structure, provided that R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> do not represent hydrogen at the same time. It is intended to provide an easily available hyaluronic

acid production promoter and a skin preparation for external use by which the production of hyaluronic acid can be promoted in the skin and thus the skin can be maintained in a firm and moisten state so that it is expected that the human skin can be prevented from aging.

〔統葉有〕

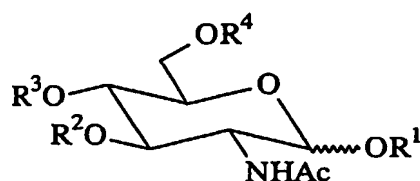
BEST AVAILABLE COPY

**WO 2004/033474 A1**

## (57) 要約:

下記一般式（１）で示されるアセチル化N－アセチルグルコサミン誘導体、及びそれを含有するヒアルロン酸産生促進剤、皮膚外用剤に関する。

## 一般式（１）



（但し、R¹は水素原子または炭素数 2 ～ 18 のアルキル基である。R²、R³及びR⁴は水素原子または炭素数 2 ～ 18 のアシル基であり、すべてが同じであっても何れかが異なっても良い。また、1 位の立体構造は  $\alpha$  あるいは  $\beta$  のどちらであっても良い。但し、R¹、R²、R³、R⁴のすべてが水素原子であってはならない。）

皮膚のヒアルロン酸産生を促進させることによって、皮膚のハリと潤いを維持することができ、その結果としてヒト皮膚の老化防止効果が期待される、容易に入手可能なヒアルロン酸産生促進剤及び皮膚外用剤を提供する。

## 明 細 書

N－アセチルグルコサミン誘導体、及びその用途

## 技術分野

本発明は、N－アセチルグルコサミン誘導体、及びそれを含有するヒアルロン酸産生促進剤又は皮膚外用剤に関するものである。本発明により皮膚のハリや潤いを維持することのできる皮膚外用剤が提供される。

## 背景技術

ヒアルロン酸は高い水分保持能をもつ高分子多糖で、皮膚でも重要な細胞外マトリックス成分として注目されている（酒井進吾、井上紳太郎、「ヒアルロン酸代謝とシワ形成」、「フレグランス ジャーナル」、フレグランス ジャーナル社、1998年4月15日発行、第26巻、第4号、49－58頁）。

そして、ヒアルロン酸は細胞の保持、皮膚の潤滑性と柔軟性の保持、機械的障害などの外力に対する抵抗力、および細菌感染の防止など多くの機能を有していることが知られている（「B I O I N D U S T R Y」、株式会社シーエムシー、1991年5月1日発行、第8巻、第5号、66（346）－68（346）頁）。

一方、老化により表皮細胞間のヒアルロン酸染色強度が低下し（Ludger J. M. Meyer and Robert Stern、「Age-Dependent Changes of Hyaluronan in Human Skin」、「The Journal Of Investigative Dermatology」、The Society for Investigative Dermatology, INC.、1994年4月、Vol. 102、No. 4、385－389頁）、また紫外線照射によるsolar elastosis部のヒアルロン酸は殆ど検出されないことが報告されており（辻卓夫、「皮膚の生理的老化：光老化との差異」、「臨床皮膚科」、医学書院、1997年4月15日発行、増刊号第

51巻、第5号、53－57頁）、その結果として皮膚の乾燥、ハリ、弾力性の低下、ひいてはシワの増加を引き起こすと考えられている。このような状態を改善すべく、ヒアルロン酸を配合した化粧料を塗布することにより皮膚表面の保湿性を保つ方法がとられてきたが、高分子であるヒアルロン酸は皮膚を透過しにくいことから根本的改善は期待できない。したがって細胞自身が元来もっているヒアルロン酸合成能を高めることにより皮膚機能を根本的に改善する物質の開発が期待されている。

表皮におけるヒアルロン酸産生促進物質としては、レチノイン酸が知られており、これは元来表皮に存在し、表皮細胞の増殖や分化に関与する物質である。しかし、レチノイン酸は皮膚刺激性を有している点から、これを回避できるようなヒアルロン酸産生促進物質を見出すことが望まれている。

一方、ヒアルロン酸の構成糖であるN－アセチルグルコサミンが5 mmol/Lの濃度において、細胞増殖とは無関係に培養表皮細胞のヒアルロン酸の産生を1.5倍程度促進することが報告された（「ファインケミカル」、株式会社シーエムシー、2001年12月15日発行、第30巻、第22号、5－11頁）。しかしながら、N－アセチルグルコサミンがヒアルロン酸産生促進効果を示すには高濃度であることが必要であり、より広く化粧品や医薬品等の分野で応用していくためには、低濃度でも十分効果を示す素材を見出すことが望まれている。

#### 発明の開示

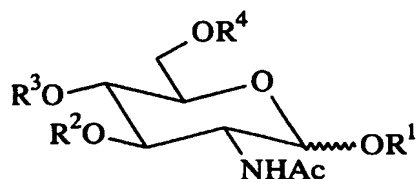
従って本発明の目的とするところは、ヒアルロン酸産生を促進させることによって皮膚のハリや潤いを維持しシワの改善が期待される、N－アセチルグルコサミンよりも効果の高いヒアルロン酸産生促進剤及び皮膚外用剤を提供することにある。

そこで本発明者等は、上記の事情に鑑み、従来の問題を解決する方法を鋭意研究した結果、後記特定の化合物によって表皮及び真皮中のヒアルロン酸産生量を極めて容易、かつ強く促進させることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、下記一般式（1）で示されるN－アセチルグルコサミン誘

導体、当該N-アセチルグルコサミン誘導体を含有することを特徴とする皮膚外用剤、当該N-アセチルグルコサミン誘導体を有効成分とするヒアルロン酸産生促進剤にある。

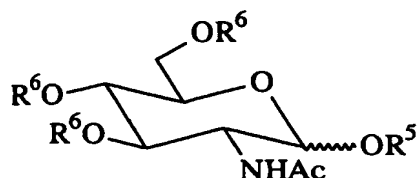
一般式（１）



（但し、R¹は水素原子または炭素数２～１８のアルキル基である。R²、R³及びR⁴は水素原子または炭素数２～１８のアシル基であり、すべてが同じであっても何れかが異なっても良い。また、１位の立体構造はαあるいはβのどちらであっても良い。但し、R¹、R²、R³、R⁴のすべてが水素原子であってはならない。）

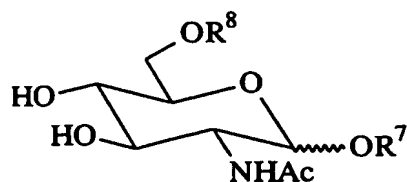
また、好ましくは下記一般式（２）又は（３）で示されるN-アセチルグルコサミン誘導体、当該N-アセチルグルコサミン誘導体を含有することを特徴とする皮膚外用剤、当該N-アセチルグルコサミン誘導体を有効成分とするヒアルロン酸産生促進剤である。

一般式（２）



（但し、R⁵は炭素数２～１８のアルキル基である。R⁶は水素原子またはアセチル基である。また、１位の立体構造は、αもしくはβのどちらであっても良い。）

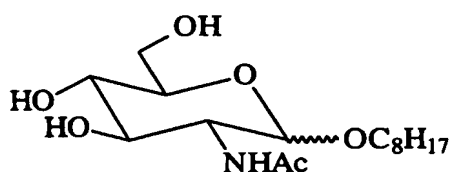
一般式（３）



( $R^7$ は水素原子または炭素数2～18のアルキル基であり、 $R^8$ は炭素数2～18のアシル基である。また、どちらも1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

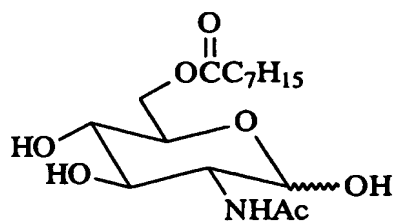
上記一般式(1)、若しくは(2)又は(3)で表されるN-アセチルグルコサミン誘導体としては、具体的には、下記一般式(4)～(15)で表されるものを挙げることができる。

一般式(4)



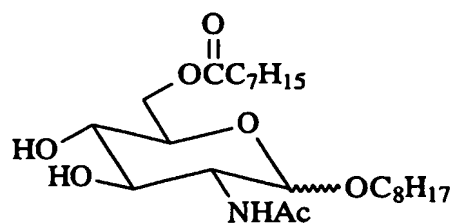
(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

一般式(5)



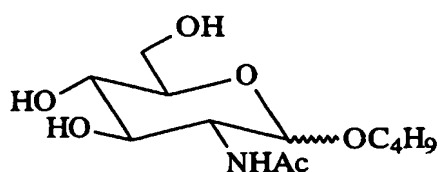
(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

一般式(6)



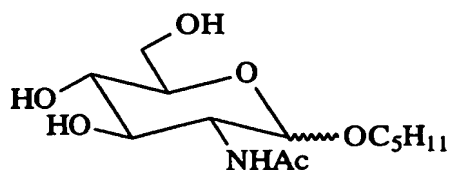
(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

一般式(7)



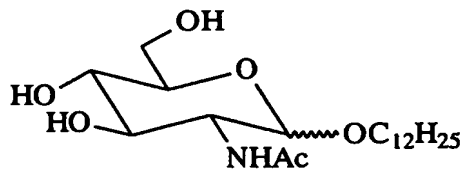
(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

一般式(8)



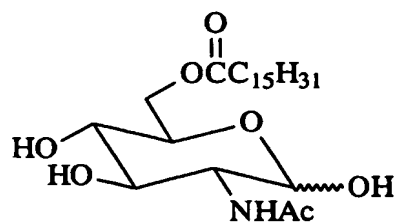
(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

一般式(9)



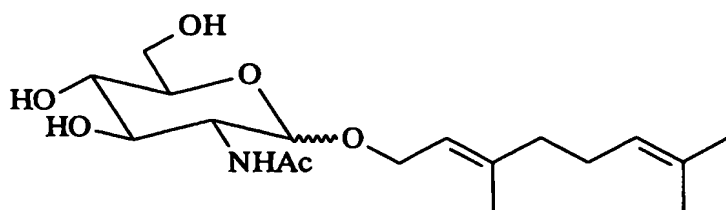
(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

一般式(10)



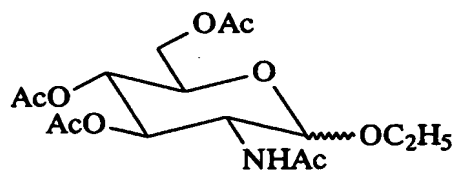
(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

一般式 (1 1)



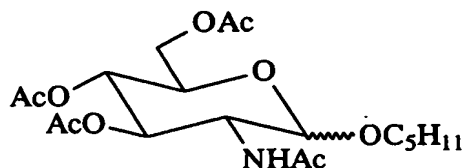
(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

一般式 (1 2)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

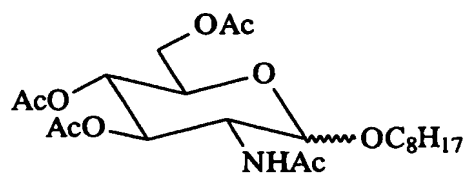
一般式 (1 3)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

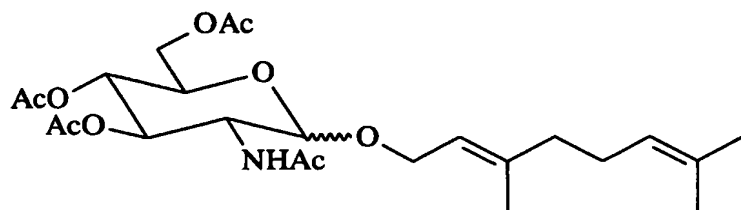
一般式 (1 4)





(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

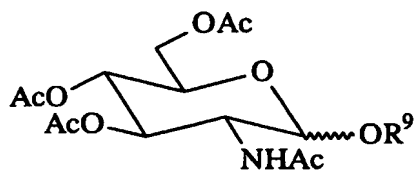
一般式(15)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

そして、本発明は、下記一般式(16)で表されるN-アセチルグルコサミン誘導体を有効成分とすることを特徴とするヒアルロン酸産生促進剤、皮膚外用剤に関する。

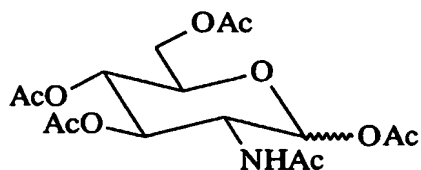
一般式(16)



(但し、 $R^9$ は炭素数2~16のアシル基である。また、1位の立体構造は、 $\alpha$ あるいは $\beta$ のどちらであっても良い。)

上記一般式(16)で表されるN-アセチルグルコサミン誘導体として、具体的には、下記一般式(17)で表されるものを挙げることができる。

一般式(17)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

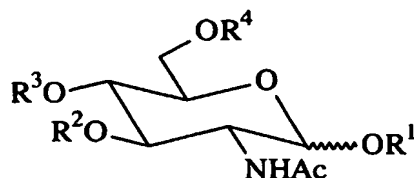
#### 図面の簡単な説明

第1図は、製造例1～3及び6～8を用いた表皮細胞のヒアルロン酸産生促進試験(試験例1)の結果を示す図である。第2図は、製造例4と5を用いた表皮細胞のヒアルロン酸産生促進試験(試験例1)の結果を示す図である。第3図は、製造例9～12、2-アセトアミド-1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシド〔一般式(17)の化合物〕を用いた表皮細胞のヒアルロン酸産生促進試験(試験例2)の結果を示す図である。第4図は、製造例1と6を用いた真皮細胞のヒアルロン酸産生促進試験(試験例3)の結果を示す図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明で用いられるN-アセチルグルコサミン誘導体は、下記一般式(1)、又は一般式(16)で表わされる。

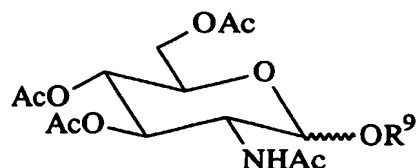
#### 一般式(1)



(但し、 $R^1$ は水素原子または炭素数2～18のアルキル基である。 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は水素原子または炭素数2～18のアシル基であり、すべてが同じであっ

ても何れかが異なっても良い。また、1位の立体構造は $\alpha$ あるいは $\beta$ のどちらであっても良い。但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ のすべてが水素原子であってはならない。) )

一般式 (16)

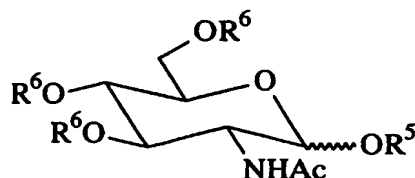


(但し、 $R^9$ は炭素数2～16のアシル基である。また、1位の立体構造は、 $\alpha$ あるいは $\beta$ のどちらであっても良い。)

ここで、 $R^1$ は、水素原子または炭素数2～18の直鎖もしくは分岐したアルキル基であり、好ましくは炭素数4～16、最も好適には8～12であり、飽和であっても、不飽和であっても良い。 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、水素原子または炭素数2～18の直鎖もしくは分岐したアシル基であり、全てが同じであっても、何れかが異なっても良いが、全てが水素原子、又はアセチル基であることが好ましい。また、ピラノース環の1位の立体構造は $\alpha$ または $\beta$ のどちらであっても良い。但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ のすべてが水素原子であってはならない。

前記一般式(1)で表されるN-アセチルグルコサミン誘導体として、下記一般式(2)又は(3)で表されるものが好ましい。

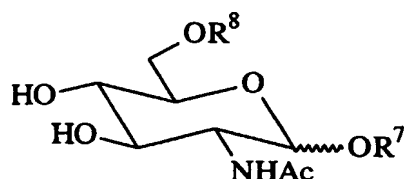
一般式 (2)



(但し、 $R^5$ は炭素数2～18のアルキル基である。 $R^6$ は水素原子またはアセチル基である。また、1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちら

であっても良い。)

一般式 (3)



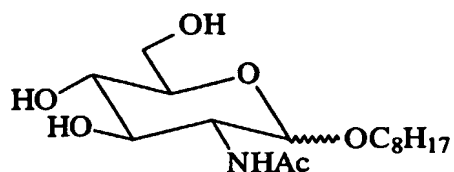
( $R^7$ は水素原子または炭素数2～18のアルキル基であり、 $R^8$ は炭素数2～18のアシル基である。また、どちらも1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

ここで、 $R^5$ は、炭素数2～18の直鎖または分岐したアルキル基であり、好ましくは炭素数4～16、最も好適には8～12であり、飽和であっても、不飽和であっても良い。 $R^6$ は、水素原子またはアセチル基であり、好ましくは全てが水素原子又はアセチル基である。 $R^7$ は、水素原子または炭素数2～18の直鎖もしくは分岐したアルキル基あり、好ましくは4～16であり、最も好適には8～12であり、飽和であっても、不飽和であっても良い。 $R^8$ は炭素数2～18の直鎖または分岐したアシル基であり、好ましくは炭素数6～16であり、最も好適には8～12であり、飽和であっても、不飽和であっても良い。 $R^9$ は炭素数2～16の直鎖もしくは分岐したアシル基であり、好ましくは炭素数2～8であり、最も好適には2～4である。

また、一般式(1)～(17)について、波線部で示されるピラノース環の1位の立体構造は、 $\alpha$ あるいは $\beta$ のどちらでも良く、またはその混合物も何ら問題なく使用できる。

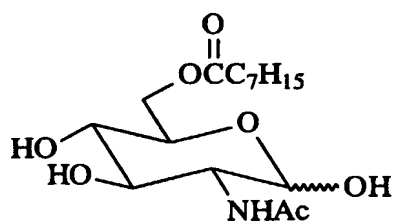
上記一般式(2)又は(3)で表されるN-アセチルグルコサミン誘導体としては、具体的には、下記一般式(4)～(15)で表されるものを挙げることができる。

## 一般式 (4)



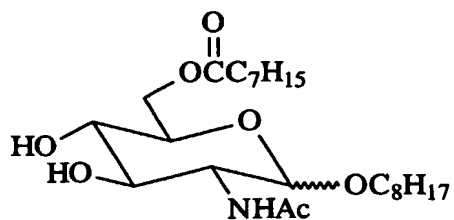
(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

## 一般式 (5)



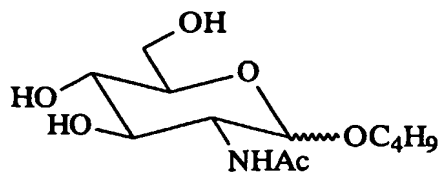
(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

## 一般式 (6)



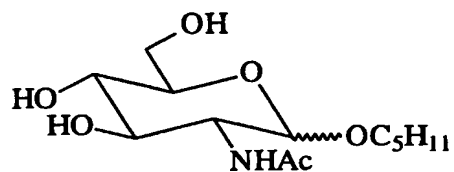
(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

## 一般式 (7)



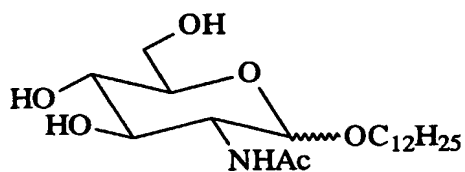
(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

一般式(8)



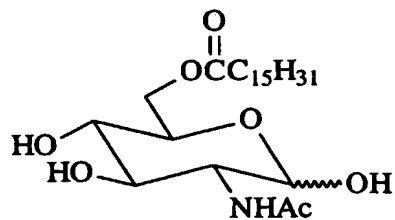
(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

一般式(9)



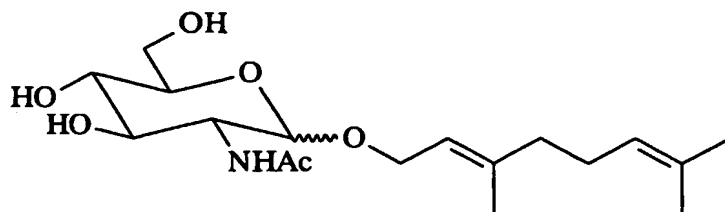
(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

一般式(10)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

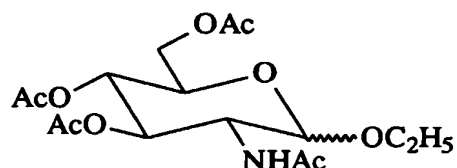
一般式(11)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

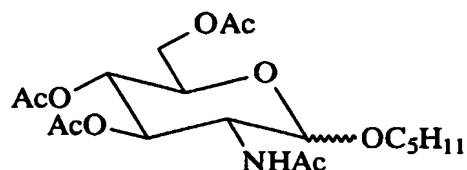
これらの化合物は、既知のグリコシル化反応を用いて合成することができる。例えば、合成方法の概略を示すとすれば、一般式(2)においてR<sup>6</sup>が水素原子の化合物は、酸触媒下、N-アセチルグルコサミンとアルコールとのグリコシル化反応により、 $\alpha$ 、 $\beta$ 混合のグリコシドを製造することができ、シリカゲルカラムを用いれば $\alpha$ 、 $\beta$ を単離することもできる。さらに、オキサゾリン合成方法を用いれば単一化合物の $\beta$ -グリコシドのみを製造することができる。また、一般式(3)で示される化合物は、N-アセチルグルコサミンまたは一般式(2)で示される化合物を溶媒中で加熱溶解し、それに種々の脂肪酸のハロゲン化物、あるいは無水物及び適宜触媒を加えて反応を行うことにより製造することができる。

一般式 (12)



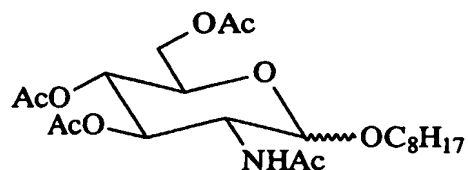
(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

一般式 (13)



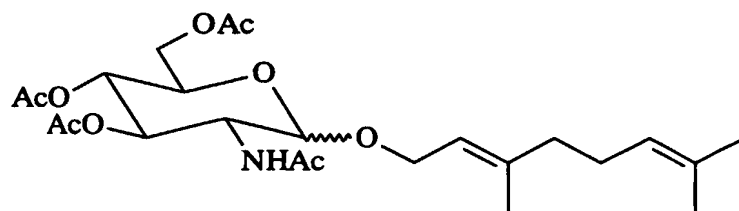
(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

## 一般式 (14)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

## 一般式 (15)

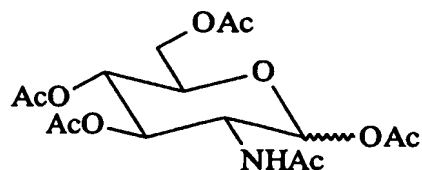


(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

これらの化合物は、市販されている2-アセトアミド-1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシド [一般式 (17) の化合物]、あるいはこれを既知のオキサゾリン合成法によるグリコシル化反応を用いて誘導体化することによって製造することができる。

上記一般式 (16) で表されるN-アセチルグルコサミン誘導体としては、具体的には、下記一般式 (17) で表されるものを挙げることができる。

## 一般式 (17)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)



N-アセチルグルコサミン誘導体のヒアルロン酸産生促進剤、皮膚外用剤への配合量は、組成物総量を基準として、全組成量の0.00001～5.0質量%が好ましく、更に好ましくは0.001～3.0質量%であり、最も好適には、0.01～1.0質量%である。当該範囲内であれば、本発明の目的とする効果が十分に発揮することができる。

本発明に係るヒアルロン酸産生促進剤、皮膚外用剤は、軟膏、ローション、乳液、ミルク、パップ剤、パック、ミスト、フォーム、顆粒、粉末、ゲル等種々の剤形とすることができる。なお、本発明において、皮膚外用剤とは、頭皮を含む身体のすべての皮膚を対象とし外用により適用するものであり、入浴剤を包含するものである。基剤は、一般に用いられる外用基剤ならば特に制限されない。また、最終形態は、化粧品、医薬品、医薬部外品とすることができる。

尚、本発明のヒアルロン酸産生促進剤、皮膚外用剤には上記の他にタール系色素、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、環状シリコーン等のシリコーン油、ルテイン、アスタキサンチン、フコキサンチンなどのカロチノイド系色素、酸化鉄などの着色顔料、パラベン、フェノキシエタノールなどの防腐剤、パラフィン、ワセリン等の炭化水素類、オリーブスクワラン、米スクワラン、米胚芽油、ホホバ油、ヒマシ油、紅花油、オリーブ油、マカデミアナッツ油、ヒマワリ油などの植物油、ミツロウ、モクロウ、カルナバロウ等のロウ類、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、イソステアリン酸イソステアリル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油、エタノール等の低級アルコール類、セタノール、ベヘニルアルコール、ステアリルアルコール、長鎖分岐脂肪族アルコール等の高級アルコール類、コレステロール、フィトステロール、分岐脂肪酸コレステロールエステル、マカデミアナッツ脂肪酸フィトステリルエステル等のステロール類及び誘導体、硬化油等の加工油類、ステアリン酸、ミリスチン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、イソ型長鎖脂肪酸、アンテイソ型長鎖脂肪酸などの高級脂肪酸、リモネン、水素添加ピサボロール等のテルペン類、トリカプリル・カプリン酸グリセリル、

2-エチルヘキサン酸グリセリル、トリイソ型長鎖脂肪酸グリセリル、トリパルミチン酸グリセリルなどのトリグリセリド、セチル硫酸ナトリウム、N-ステアロイル-L-グルタミン酸塩などの陰イオン界面活性剤、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン多価アルコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、多価アルコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン編成シリコーン等の変性シリコーン、ポリグリセリン脂肪酸エステル、蔗糖エステルなどの非イオン界面活性剤、テトラアルキルアンモニウム塩などの陽イオン界面活性剤、ベタイン型、スルホベタイン型、スルホアミノ酸型などの両性界面活性剤、レシチン、リゾフォスファチジルコリン、セラミド、セレブロシドなどの天然系界面活性剤、酸化チタン、酸化亜鉛などの顔料、ジブチルヒドロキシルエンなどの抗酸化剤、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、硫酸ナトリウム、硝酸カリウム、硫酸ナトリウム、メタ珪酸ナトリウム、塩化カルシウム等の無機塩類、クエン酸ナトリウム、酢酸カリウム、琥珀酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、ジクロロ酢酸、メバロン酸、グリチルリチン酸等の有機酸及びその塩、塩酸エタノールアミン、硝酸アンモニウム、塩酸アルギニン、ジイソプロピルアミン塩、尿素、デカルボキシカルノシン等の有機アミン類及びその塩、エデト酸等のキレート剤、キサンタンガム、カルボキシビニルポリマー、カラギーナン、ペクチン、アルキル変性カルボキシビニルポリマー、寒天等の増粘剤、水酸化カリウム、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン等の中和剤、ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸塩等の紫外線吸収剤、ジプロピレングリコール、マルビトール、1, 3-ブチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、ジグリセリン、ラフィノースなどの多価アルコール、各種アミノ酸、アスコルビン酸、ピオチン、トコフェロール等のビタミン類およびアスコルビン酸硫酸エステル塩、アスコルビン酸リン酸エステル塩、ニコチン酸トコフェロール等のビタミン誘導體等を本発明の目的を達成する範囲内で適宜配合することができる。

更には、N-メチル-L-セリン、酵母エキスの真皮ヒアルロン酸産生促進剤、クリタケエキス、クロカワエキス、モッキンエキス、アセンヤクエキス、チョウジエキス等のヒアルロン酸分解抑制剤、ジイソプロピルアミンジクロロ酢酸、ナイア

シン、メバロン酸、温泉水、メタケイ酸ナトリウム、ホモフルーツ等の角化促進剤、 $\beta$ -ヒドロキシ- $\gamma$ -アミノ酪酸、メバロン酸等のバリアー増強剤等を目的を達成する範囲内で適宜配合することにより皮膚のハリや潤いの持続効果し、高いシワ改善効果が得られる。

## 実施例

以下、実施例により詳細に説明する。なお、本発明は以下の実施例に何ら限定されるものではない。

### (1) N-アセチルグルコサミン誘導体の製造例について

#### 製造例 1

オクチル(2-アセトアミド-2-デオキシ) $\beta$ -D-グルコピラノシド[一般式(4)の化合物]の製造:

2-アセトアミド-1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシド 2 g を無水クロロホルム 20 mL に溶かした後、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル 1.0 mL を加え室温で 5 時間攪拌した。反応混合液にクロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、次いで減圧下溶媒を留去した。残渣をジクロロエタン 15 mL に溶かし、1-オクタノール 0.89 mL と(±)-しょうのう-10-スルホン酸 119 mg を加え、60℃で 2 時間攪拌した。反応混合液にクロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。最後に得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=2:3)を用いて単離して精製物とした。これをメタノール 10 mL と 1, 4-ジオキサン 5 mL の混合溶媒に溶かし、28%ナトリウムメチラートメタノール溶液を触媒量加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を中和した後、溶媒を留去した。最後に得られた残渣を水で結晶化することによって、オクチル(2-アセトアミド-2-

デオキシ)  $\beta$ -D-グルコピラノシドを白色結晶として840mg得た。

オクチル(2-アセトアミド-2-デオキシ)  $\beta$ -D-グルコピラノシドの<sup>1</sup>H-NMR測定結果を示す。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.85 (t, 3H, J=6.6 Hz), 1.23 (s, 10H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.20-3.50 (m, 4H), 3.65-3.75 (m, 2H), 4.25 (d, 1H, J=8.3 Hz), 4.40 (t, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.87 (d, 1H), 7.58 (d, 1H, J=8.7 Hz) .

## 製造例2

2-アセトアミド-2-デオキシ-6-O-オクタノイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース [一般式(5)の化合物]の製造:

N-アセチルグルコサミン0.5gにピリジン5mL、N,N-ジメチルホルムアミド5mLを加え、攪拌しながら70℃に加熱し、n-オクタノイルクロリド0.46mLを滴下して4時間反応させた。反応終了後、酢酸エチルで抽出、2mol/L塩酸で洗浄後、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、次いで減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; クロロホルム:メタノール=15:1)を用いて精製し、2-アセトアミド-2-デオキシ-6-O-オクタノイル- $\alpha$ -D-グルコピラノースを白色結晶として170mg得た。

2-アセトアミド-2-デオキシ-6-O-オクタノイル- $\alpha$ -D-グルコピラノースの<sup>1</sup>H-NMR測定結果を示す。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.92 (t, 3H, J=6.8 Hz), 1.33 (s, 10H), 1.55-1.60 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 2.

3.4 (t, 2H), 3.15–3.20 (m, 1H), 3.55–3.60 (m, 1H), 3.65–3.70 (m, 1H), 3.85–3.90 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H,  $J=6.0, 11.6$  Hz), 4.35 (dd, 1H,  $J=2.1, 11.8$  Hz), 4.70 (d, 1H,  $J=5.4$  Hz), 4.96 (t, 1H,  $J=3.5, 4.3$  Hz), 5.13 (d, 1H,  $J=5.8$  Hz), 6.54 (d, 1H,  $J=4.7$  Hz), 7.61 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz).

### 製造例 3

オクチル(2-アセトアミド-2-デオキシ-6- $\alpha$ -オクタノイル)  $\beta$ -D-グルコピラノシド [一般式 (6) の化合物] の製造:

製造例 1 で示された化合物 [一般式 (4)] 100 mg をピリジン 1 mL に溶かし、 $n$ -オクタノイルクロリド 61  $\mu$ L を滴下して 4 時間反応させた。反応終了後、クロロホルムで抽出、2 mol/L 塩酸で洗浄後、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、次いで減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; クロロホルム: メタノール = 20 : 1) を用いて精製し、オクチル(2-アセトアミド-2-デオキシ-6- $\alpha$ -オクタノイル)  $\beta$ -D-グルコピラノシドを白色結晶として 40 mg 得た。

オクチル(2-アセトアミド-2-デオキシ-6- $\alpha$ -オクタノイル)  $\beta$ -D-グルコピラノシドの  $^1\text{H}$ -NMR 測定結果を示す。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.85 (t, 3H,  $J=6.8$  Hz), 1.23 (s, 18H), 1.40–1.45 (m, 2H), 1.50–1.55 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 2.28 (t, 2H), 3.05–3.10 (m, 1H), 3.25–3.40 (m, 4H), 3.60–3.65 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H,  $J=7.2, 11.6$  Hz), 4.28 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 4.30 (dd, 1H,  $J=1.6, 11.6$  Hz), 4.90 (d, 1H,  $J=4.8$  Hz), 5.12 (d, 1H,  $J=5.2$  Hz), 7.61 (d,

1 H,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ).

#### 製造例 4

ブチル(2-アセトアミド-2-デオキシ)β-D-グルコピラノシド[一般式(7)の化合物]の製造:

製造例1の1-オクタノールの代わりに1-ブタノールを用いて、製造例1と同様の反応を行わせ、白色結晶のブチル(2-アセトアミド-2-デオキシ)β-D-グルコピラノシドを280mg得た。

ブチル(2-アセトアミド-2-デオキシ)β-D-グルコピラノシドの<sup>1</sup>H-NMR測定結果を示す。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.83 (t, 3H,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 1.20–1.30 (m, 2H), 1.40–1.50 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 3.00–3.05 (m, 2H), 3.25–3.45 (m, 4H), 3.65–3.70 (m, 2H), 4.26 (d, 1H,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ ), 4.39 (t, 1H,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ ), 4.77 (d, 1H,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ ), 4.86 (d, 1H,  $J = 4.4 \text{ Hz}$ ), 7.57 (d, 1H,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ).

#### 製造例 5

ペンチル(2-アセトアミド-2-デオキシ)β-D-グルコピラノシド[一般式(8)の化合物]の製造:

製造例1の1-オクタノールの代わりに1-ペンタノールを用いて、製造例1と同様の反応を行わせ、白色結晶のペンチル(2-アセトアミド-2-デオキシ)β-D-グルコピラノシドを150mg得た。

ペンチル(2-アセトアミド-2-デオキシ)β-D-グルコピラノシドの<sup>1</sup>H

—NMR測定結果を示す。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.85 (t, 3H,  $J=6.0$  Hz), 1.20–1.25 (m, 4H), 1.40–1.45 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 3.05–3.10 (m, 2H), 3.20–3.45 (m, 4H), 3.65–3.75 (m, 2H), 4.26 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 4.40 (t, 1H,  $J=6.0$  Hz), 4.78 (d, 1H,  $J=4.8$  Hz), 4.87 (d, 1H), 7.58 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz).

#### 製造例 6

ラウリル (2-アセトアミド-2-デオキシ)  $\beta$ -D-グルコピラノシド [一般式 (9) の化合物] の製造:

製造例 1 の 1-オクタノールの代わりに 1-ドデカノールを用いて、製造例 1 と同様の反応を行わせ、白色結晶のラウリル (2-アセトアミド-2-デオキシ)  $\beta$ -D-グルコピラノシドを 450 mg 得た。

ラウリル (2-アセトアミド-2-デオキシ)  $\beta$ -D-グルコピラノシドの<sup>1</sup>H—NMR測定結果を示す。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.85 (t, 3H,  $J=6.0$  Hz), 1.23 (s, 18H), 1.40–1.45 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 3.00–3.10 (m, 2H), 3.20–3.50 (m, 4H), 3.65–3.75 (m, 2H), 4.25 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 4.40 (t, 1H,  $J=5.6$  Hz), 4.79 (d, 1H,  $J=5.2$  Hz), 4.85 (d, 1H,  $J=4.4$  Hz), 7.08 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz).

#### 製造例 7

2-アセトアミド-2-デオキシ-6-O-パルミトイル- $\alpha$ -D-グルコピラ

ノース [一般式 (10) の化合物] の製造 :

N-アセチルグルコサミン 1 g にピリジン 5 mL、N, N-ジメチルホルムアミド 15 mL を加え、攪拌しながら 70℃ に加熱し、パルミトイルクロリド 1.37 mL を滴下して 4 時間反応させた。反応終了後、酢酸エチルで抽出、2 mol/L 塩酸で洗浄後、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、次いで減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 15 : 1) を用いて精製し、2-アセトアミド-2-デオキシ-6-O-パルミトイル- $\alpha$ -D-グルコピラノースを白色結晶として 710 mg 得た。

2-アセトアミド-2-デオキシ-6-O-パルミトイル- $\alpha$ -D-グルコピラノースの<sup>1</sup>H-NMR測定結果を示す。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 0.85 (t, 3H, J=6.5 Hz), 1.25 (s, 24H), 1.45-1.55 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 2.30 (t, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.45-3.65 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H, J=5.7, 11.8 Hz), 4.28 (dd, 1H, J=2.0, 11.8 Hz), 4.65 (d, 1H, J=5.7 Hz), 4.90 (t, 1H, J=3.7, 4.1 Hz), 5.07 (d, 1H, J=5.7 Hz), 6.45 (d, 1H, J=4.5 Hz), 7.55 (d, 1H, J=8.1 Hz) .

#### 製造例 8

ゲラニル (2-アセトアミド-2-デオキシ)  $\beta$ -D-グルコピラノシド [一般式 (11) の化合物] の製造 :

製造例 1 の 1-オクタノールの代わりにゲラニオールを用いて、製造例 1 と同様の反応を行わせ、白色結晶のゲラニル (2-アセトアミド-2-デオキシ)  $\beta$ -D-グルコピラノシドを 890 mg 得た。



ゲラニル（２－アセトアミド－２－デオキシ） $\beta$ -D-グルコピラノシドの<sup>1</sup>H-NMR測定結果を示す。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.57, 1.60, 1.65 (3s, 9H), 1.79 (s, 3H), 1.95–2.05 (m, 4H), 3.05–3.10 (m, 2H), 3.30–3.40 (m, 2H), 3.47 (dt, 1H, J=5.2, 12.0 Hz), 3.68 (dd, 1H, J=5.6, 11.6 Hz), 4.02 (dd, 1H, J=7.2, 12.0 Hz), 4.17 (dd, 1H, J=5.2 Hz), 4.87 (d, 1H), 5.05–5.10 (m, 1H), 5.21 (t, 1H, J=6.4 Hz), 7.59 (d, 1H, J=8.8 Hz).

#### 製造例 9

エチル（２－アセトアミド－３，４，６－トリ－Ｏ－アセチル－２－デオキシ） $\beta$ -D-グルコピラノシド〔一般式（１２）の化合物〕の製造：

２－アセトアミド－１，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－２－デオキシ－ $\beta$ -D-グルコピラノシド〔一般式（１７）の化合物〕１gを無水クロロホルム１０mLに溶かした後、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル０.５mLを加え室温で５時間攪拌した。反応混合液にクロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、次いで減圧下溶媒を留去した。残渣をジクロロエタン８mLに溶かし、エタノール０.１７mLと（±）－しょうのう－１０－スルホン酸６０mgを加え、６０℃で２時間攪拌した。反応混合液にクロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。最後に得られた残渣をエーテルとn-ヘキサンを用いて結晶化することによって、エチル（２－アセトアミド－３，４，６－トリ－Ｏ－アセチル－２－デオキシ） $\beta$ -D-グルコピラノシドを白色固体として０.５g得た。

エチル（２－アセトアミド－３，４，６－トリ－Ｏ－アセチル－２－デオキシ）

$\beta$ -D-グルコピラノシドの $^1\text{H}$ -NMR測定結果を示す。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (t, 3H,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.93, 2.00, 2.05 (4s, 12H), 3.56 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.78 (dt, 1H,  $J=8.4, 8.8, 10.4\text{ Hz}$ ), 3.88 (m, 1H), 4.12 (dd, 1H,  $J=2.4, 14\text{ Hz}$ ), 4.25 (dd, 1H,  $J=4.8, 12.4\text{ Hz}$ ), 4.69 (d, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 5.03 (t, 1H,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 5.30 (t, 1H,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 5.43 (d, 1H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

#### 製造例 10

ペンチル(2-アセトアミド-3, 4, 6-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ) $\beta$ -D-グルコピラノシド [一般式(13)の化合物]の製造:

2-アセトアミド-1, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシド 1.5 g を無水クロロホルム 15 mL に溶かした後、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル 0.75 mL を加え室温で5時間攪拌した。反応混合液にクロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、次いで減圧下溶媒を留去した。残渣をジクロロエタン 15 mL に溶かし  $n$ -アミルアルコール 0.51 mL と(±)-しょうのう-10-スルホン酸 99 mg を加え、60℃で2時間攪拌した。反応混合液にクロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。最後に得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;  $n$ -ヘキサン:酢酸エチル=2:3)を用いて単離精製することによって、ペンチル(2-アセトアミド-3, 4, 6-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ) $\beta$ -D-グルコピラノシドを白色固体として1.1 g 得た。

ペンチル(2-アセトアミド-3, 4, 6-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ)

$\beta$ -D-グルコピラノシドの $^1\text{H}$ -NMR測定結果を示す。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87 (t, 3H,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 1.28 (s, 4H), 1.50–1.55 (m, 2H), 2.00, 2.03, 2.14 (4s, 12H), 3.45 (dt, 1H,  $J=7.2, 9.2\text{ Hz}$ ), 3.65–3.70 (m, 1H), 3.75–3.85 (m, 2H), 4.13 (dd, 1H,  $J=2.4, 12.4\text{ Hz}$ ), 4.25 (dd, 1H,  $J=4.8, 12.4\text{ Hz}$ ), 4.66 (d, 1H,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 5.03 (t, 1H,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 5.29 (t, 1H,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 5.40 (d, 1H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

#### 製造例 11

オクチル(2-アセトアミド-3, 4, 6-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ) $\beta$ -D-グルコピラノシド [一般式(14)の化合物]の製造:

2-アセトアミド-1, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシド 2 g を無水クロロホルム 20 mL に溶かした後、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル 1.0 mL を加え室温で5時間攪拌した。反応混合液にクロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、次いで減圧下溶媒を留去した。残渣をジクロロエタン 15 mL に溶かし、1-オクタノール 0.89 mL と(±)-しょうのう-10-スルホン酸 119 mg を加え、60℃で2時間攪拌した。反応混合液にクロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。最後に得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=2:3)を用いて単離精製することによって、オクチル(2-アセトアミド-3, 4, 6-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ) $\beta$ -D-グルコピラノシドを白色固体として 1.5 g 得た。

オクチル(2-アセトアミド-3, 4, 6-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ)

$\beta$ -D-グルコピラノシドの $^1\text{H}$ -NMR測定結果を示す。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.86 (t, 3H,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 1.25 (s, 10H), 1.50–1.55 (m, 2H), 1.92, 1.99, 2.00, 2.05 (4s, 12H), 3.40–3.45 (m, 1H), 3.65–3.70 (m, 1H), 3.75–3.90 (m, 2H), 4.10 (d, 1H,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 4.23 (d, 1H,  $J=4.8, 12.2\text{ Hz}$ ), 4.65 (d, 1H,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 5.03 (t, 1H,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 5.28 (t, 1H,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 5.41 (d, 1H,  $J=8.7\text{ Hz}$ ).

## 製造例 12

ゲラニル(2-アセトアミド-3, 4, 6-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ) $\beta$ -D-グルコピラノシド [一般式 (15) の化合物] の製造:

2-アセトアミド-1, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ- $\beta$ -D-グルコピラノシド 5 g を無水クロロホルム 50 mL に溶かした後、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル 2.6 mL を加え室温で 5 時間攪拌した。反応混合液にクロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、次いで減圧下溶媒を留去した。残渣をジクロロエタン 20 mL に溶かし、ゲラニオール 2.5 mL と (±)-しょうのう-10-スルホン酸 298 mg を加え、60℃ で 2 時間攪拌した。反応混合液にクロロホルムを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。最後に得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒;  $n$ -ヘキサン:酢酸エチル=2:3) を用いて単離精製することによって、ゲラニル(2-アセトアミド-3, 4, 6-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ) $\beta$ -D-グルコピラノシドを白色固体として 4.3 g 得た。

ゲラニル(2-アセトアミド-3, 4, 6-トリ- $\text{O}$ -アセチル-2-デオキシ)

$\beta$ -D-グルコピラノシドの $^1\text{H}$ -NMR測定結果を示す。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.59, 1.64, 1.67 (3 s, 9H), 1.91 (s, 3H), 1.99, 2.00, 2.05 (3 s, 9H), 3.60–3.65 (m, 1H), 3.78 (dt, 1H,  $J=2.8, 12.4\text{ Hz}$ ), 4.10–4.30 (m, 3H), 4.68 (d, 1H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 5.00–5.10 (m, 2H), 5.20–5.40 (m, 2H).

## (2) N-アセチルグルコサミン誘導体を用いた試験例について

次に、上記製造例で得られたN-アセチルグルコサミン誘導体を使用した本発明の評価について試験例を説明する。

### 試験例1 (ヒト正常表皮細胞に対するヒアルロン酸産生促進試験)

ヒト正常表皮細胞(クラボウ社製)を24穴プレートに播種し、コンフルエントまで増殖用培地にて培養後、前記製造例1~3、6~8で製造したN-アセチルグルコサミン誘導体を終濃度 $50\text{ }\mu\text{mol/L}$ (製造例7のみ $25\text{ }\mu\text{mol/L}$ )、また製造例4、5で製造したN-アセチルグルコサミン誘導体を終濃度 $1\text{ mmol/L}$ となるよう添加した。添加より48時間培養後、培地中に放出されたヒアルロン酸を測定した。ヒアルロン酸の測定は、市販のヒアルロン酸測定キット(中外製薬社製)を用いておこなった。

ヒアルロン酸産生量は、終濃度 $1\text{ mmol/L}$ となるようにN-アセチルグルコサミンを添加した比較例1を1とした試験物質含有培地で培養した表皮細胞のヒアルロン酸量と定義した。結果を図1及び図2に示す。

図1に示すように、製造例1のオクチル(2-アセトアミド-2-デオキシ) $\beta$ -D-グルコピラノシド[一般式(4)の化合物]、製造例2の2-アセトアミド-2-デオキシ-6-O-オクタノイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース[一般式(5)]

の化合物、]、製造例3のオクチル(2-アセトアミド-2-デオキシ-6-オ-オクタノイル)β-D-グルコピラノシド[一般式(6)の化合物]、製造例6のラウリル(2-アセトアミド-2-デオキシ)β-D-グルコピラノシド[一般式(9)の化合物]及び製造例7の2-アセトアミド-2-デオキシ-6-オ-パルミトイル-α-D-グルコピラノース[一般式(10)の化合物]、製造例8のゲラニル(2-アセトアミド-2-デオキシ)β-D-グルコピラノシド[一般式(11)の化合物]は、N-アセチルグルコサミンと比べて20分の1程度(製造例7では40分の1程度)の濃度で2.5~3.5倍のヒアルロン酸産生促進効果を示した。特に、一般式(3)において、R<sup>1</sup>が水素の化合物の産生促進活性が高かった。

また、図2に示すように、製造例4のブチル(2-アセトアミド-2-デオキシ)β-D-グルコピラノシド[一般式(7)の化合物]、製造例5のペンチル(2-アセトアミド-2-デオキシ)β-D-グルコピラノシド[一般式(8)の化合物]も、N-アセチルグルコサミンと同濃度で1.5~3倍のヒアルロン酸産生促進効果を示した。

#### 試験例2 (ヒト正常表皮細胞に対するヒアルロン酸産生促進試験)

ヒト正常表皮細胞(クラボウ社製)を24穴プレートに播種し、コンフルエントまで増殖用培地にて培養後、前記一般式(17)で示される2-アセトアミド-1,3,4,6-テトラ-オ-アセチル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシドを終濃度100μmol/L、また前記製造例9のN-アセチルグルコサミン誘導体を終濃度1mmol/L、製造例10~12のN-アセチルグルコサミン誘導体を終濃度100μmol/Lとなるように添加した。添加より48時間培養後、培地中に放出されたヒアルロン酸を測定した。ヒアルロン酸の測定は、市販のヒアルロン酸測定キット(中外製薬社製)を用いて行った。結果を図3に示す。

図3に示すように、製造例9のエチル(2-アセトアミド-3,4,6-トリ-オ-アセチル-2-デオキシ)β-D-グルコピラノシド[一般式(12)の化合物]は、N-アセチルグルコサミンと同濃度で6.5倍のヒアルロン酸産生促進効

果を示した。また製造例10のペンチル(2-アセトアミド-3,4,6-トリ-  
O-アセチル-2-デオキシ)β-D-グルコピラノシド[一般式(13)の化合  
物]、製造例11のオクチル(2-アセトアミド-3,4,6-トリ-O-アセチ  
ル-2-デオキシ)β-D-グルコピラノシド[一般式(14)の化合物]、製造  
例12のゲラニル(2-アセトアミド-3,4,6-トリ-O-アセチル-2-デ  
オキシ)β-D-グルコピラノシド[一般式(15)の化合物]、2-アセトアミ  
ド-1,3,4,6-テトラ-O-アセチル-2-デオキシ-β-D-グルコピラ  
ノシド[一般式(17)の化合物]は10分の1の濃度でそれぞれ3.8、2.8、  
3.7、3.0倍のヒアルロン酸産生促進効果を示した。

### 試験例3 (ヒト正常真皮線維芽細胞に対するヒアルロン酸産生促進試験)

ヒト正常真皮線維芽細胞(American Type Culture Collection社製)を24  
穴プレートに播種し、コンフルエントまで増殖用培地にて培養後、前記製造例1で  
示したN-アセチルグルコサミン誘導体を100 μmol/L、また製造例6で示  
したN-アセチルグルコサミン誘導体を25 μmol/L添加した。添加より48  
時間培養後、培地中に放出されたヒアルロン酸を測定した。ヒアルロン酸の測定は、  
市販のヒアルロン酸測定キット(中外製薬社製)を用いておこなった。

ヒアルロン酸産生量は、1 mmol/LのN-アセチルグルコサミンを添加した  
比較例2に対する試験物質含有培地で培養した真皮線維芽細胞のヒアルロン酸量  
と定義した。結果を図4に示す。

図4に示すように、製造例1のオクチル(2-アセトアミド-2-デオキシ)β  
-D-グルコピラノシド[一般式(4)の化合物]、製造例6のラウリル(2-ア  
セトアミド-2-デオキシ)β-D-グルコピラノシド[一般式(9)の化合物]  
の両化合物とも、N-アセチルグルコサミンと比べて1/10~1/40程度の濃  
度で1.5~2倍のヒアルロン酸産生促進効果を示した。

## 試験例 4～7、比較例 3、4（被験者による評価）

40～60代の女性被験者を1群20名の8群に分け、表1に示す組成のクリーム（試験例4、5及び比較例3）及び表2に示す化粧水（試験例6、7及び比較例4）の各々を、それぞれ別の1群に与え、1日2回、適量を顔面に塗布し、3ヶ月連用させた。連用後、肌の張り感を評価した。

評価は著効（肌の張り感が、かなり改善された）、有効（肌の張り感が良好に改善された）、やや有効（肌の張り感が改善された）、効果なし（変化無し）の4段階で評価した。著効、有効と答えた合計人数の割合（％）によって効果を判定した。

表1

	試験例4	試験例5	比較例3
一般式（4）の化合物（製造例1）	0.1	—	—
一般式（17）の化合物	—	0.1	—
ステアリン酸	2		
モノステアリン酸グリセリン	2		
セタノール	3		
コレステロール	0.5		
ワセリン	2		
スクワラン	10		
流動パラフィン	10		
ジメチルポリシロキサン	1		
ブチルパラベン	0.1		
メチルパラベン	0.1		
N-ステアロイルグルタミン酸ナトリウム	1		
グリセリンジプロピレングリコール	5		
精製水	残 量		
合計	100		
評価（％）	80	80	45

\* 含有量は全て質量％である。



表 2

	試験例 6	試験例 7	比較例 4
一般式 (4) の化合物 (製造例 1)	0.01	—	—
一般式 (17) の化合物	—	0.01	—
エタノール	10		
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (60E.O.)	1		
グリセリン	3		
1, 3-ブチレングリコール	2		
ジプロピレングリコール	3		
リン酸 1 カリウム	0.05		
リン酸 2 カリウム	0.05		
エデト酸 2 ナトリウム	0.05		
メチルパラベン	0.1		
精製水	残 量		
合計	100		
評価 (%)	55	55	30

\* 含有量は全て質量%である。

表 1 及び表 2 より、本発明 N-アセチルグルコサミン誘導体を用いた化粧料は、皮膚の張り感改善効果を有することがわかった。

尚、いずれの試験例の化粧料を使用した場合にも、皮膚に発赤、炎症、その他副作用と考えられる症状は発現せず、本発明に係る化粧料は安全性にも優れることが明らかであった。

### (3) 実施例について

#### 実施例 1 (スキนครリーム)

下記組成のスキนครリームを常法により調製した。

## 原料成分

## 配合量 (質量%)

-----	
・ 蜜ロウ	2. 0
・ ステアリン酸	5. 0
・ ステアリルアルコール	5. 0
・ 還元ラノリン	2. 0
・ スクワレン	20. 0
・ ソルビタンモノステアレート	3. 0
・ ポリオキシエチレン (20) ソルビタン	3. 0
モノステアレート	
・ プロピレングリコール	5. 0
・ メチルパラベン	0. 2
・ 一般式 (4) の化合物 (製造例 1)	0. 1
・ 精製水	総量を 100 とする残量

## 実施例 2 (スキนครリーム)

下記組成のスキนครリームを常法により調製した。

## 原料成分

## 配合量 (質量%)

-----	
・ 蜜ロウ	2. 0

・ステアリン酸	5. 0
・ステアリルアルコール	5. 0
・還元ラノリン	2. 0
・スクワレン	20. 0
・ソルビタンモノステアレート	3. 0
・ポリオキシエチレン (20) ソルビタン モノステアレート	3. 0
・プロピレングリコール	5. 0
・メチルパラベン	0. 2
・一般式 (5) の化合物 (製造例 2)	0. 5
・精製水	総量を 100 とする残量

### 実施例 3 (スキンローション)

下記組成のスキンローションを常法により調製した。

原料成分	配合量 (質量%)
------	-----------

-----

・オリーブ油	10. 0
・ミリスチン酸イソプロピル	1. 0
・ポリオキシエチレン (6) ノニル	0. 5

フェニールエーテル

・プロピレングリコール	1. 0
・グリセリン	2. 0
・メチルパラベン	0. 1
・エタノール	7. 0
・一般式 (6) の化合物 (製造例 3)	0. 5
・精製水	総量を 100 とする残量

#### 実施例 4 (スキンローション)

下記組成のスキンローションを常法により調製した。

原料成分	配合量 (質量%)
------	-----------

---

・オリーブ油	10. 0
・ミリスチン酸イソプロピル	1. 0
・ポリオキシエチレン (6) ノニル	0. 5

#### フェニールエーテル

・プロピレングリコール	1. 0
・グリセリン	2. 0
・メチルパラベン	0. 1
・エタノール	7. 0
・一般式 (8) の化合物 (製造例 5)	1. 0

・精製水

総量を100とする残量

#### 実施例5（入浴剤）

下記組成の入浴剤を常法により調製した。

原料成分	配合量（質量％）
-----	
・一般式（5）の化合物（製造例2）	1.0
・炭酸水素ナトリウム	バランス
・炭酸ナトリウム	20.0
・硫酸ナトリウム	15.0
・塩化ナトリウム	7.5
・無水ケイ酸	0.5
・1,3-ブチレングリコール	1.0
・尿素	1.0
・海藻エキス	1.0
・色素	適量
・デキストリン	適量
・香料	適量

#### 実施例6～8（スキนครリーム）

下記処方にてスキンクリームを常法により調製した。

原料成分	配合量 (質量%)		
	実施例 6	7	8
-----			
・一般式 (4) の化合物 (製造例 1)	0. 1	—	—
・一般式 (5) の化合物 (製造例 2)	—	0. 1	—
・一般式 (6) の化合物 (製造例 3)	—	—	0. 1
・ステアリン酸	1	1	—
・イソステアリン酸	—	—	1
・モノステアリン酸グリセリン	2	2	2
・ベヘニルアルコール	2	2	2
・サラシミツロウ	1	1	—
・ミリスチン酸セチル	1	1	1
・セスキオレイン酸ソルビタン	1	1	1
・N-ステアロイルフィトスフィンゴシン	0. 1	0. 1	0. 1
・水素添加レシチン	0. 1	0. 1	0. 1
・植物スクワラン	5	5	5
・ミリスチン酸オクチルドデシル	5	5	5
・オウバク抽出物	0. 1	1	0. 1
・火棘抽出物	0. 1	0. 3	—

・水溶性甘草抽出物	—	—	0. 1
・1, 3-ブチレングリコール	5	1 0	5
・濃グリセリン	5	5	5
・パラオキシ安息香酸エステル	0. 2	0. 2	0. 2
・N-アセチルグルコサミンオリゴマー	0. 1	0. 1	0. 1
・アスコルビン酸リン酸エステルMg塩	0. 1	0. 1	0. 1
・アスコルビン酸リン酸エステルNa塩	0. 1	0. 1	0. 1
・γ-アミノ酪酸	0. 1	0. 1	0. 1
・N-ステアロイルグルタミン酸ナトリウム	0. 2	0. 2	0. 2
・アルキル変性カルボキシ	0. 0 5	0. 0 5	0. 0 5

ビニルポリマー \* 1

・ニコチン酸アミド	0. 1	0. 1	0. 1
・ザルコシン	0. 1	0. 1	0. 1
・精製水	残量	残量	残量

\* 1 ; B. F. Goodrich社製 PEMULEN TR-1

実施例9～11（ローション）

下記処方にてローションを常法により調製した。

原料成分

配合量（質量％）

実施例9	1 0	1 1
------	-----	-----

---

・一般式（４）の化合物（製造例１）	0. 1	—	—
・一般式（５）の化合物（製造例２）	—	0. 1	—
・一般式（６）の化合物（製造例３）	—	—	0. 1
・オウバク抽出液	0. 1	0. 3	0. 3
・ハイビスカスエキス	0. 2	0. 5	0. 5
・乳酸菌培養液	0. 1	0. 1	0. 1
・１，３－ブチレングリコール	5	5	5
・ジブロピレングリコール	5	5	5
・ラフィノース	1	1	1
・エタノール	1	1	1
・フェノキシエタノール	0. 2	0. 2	0. 2
・ペクチン	0. 0 5	0. 0 5	0. 0 5
・キサンタンガム	0. 1	0. 1	0. 1
・クエン酸ナトリウム	0. 0 5	0. 0 5	0. 0 5
・スギナ抽出液	0. 1	0. 1	0. 1
・ジイソプロピルアミンジクロロ酢酸	0. 2	0. 2	0. 2
・ $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸	0. 2	0. 2	0. 2
・ヒアルロン酸ナトリウム	0. 0 0 1	0. 0 0 1	0. 0 1
・グリチルリチン酸ジカリウム	0. 2	0. 2	0. 2



39

・クリタケエキス	0. 0 5	0. 0 5	0. 0 5
・デカルボキシカルノシン塩酸塩	0. 0 5	0. 0 5	0. 0 5
・香料	0. 0 2	0. 0 2	0. 0 2
・精製水	残量	残量	残量

## 実施例 1 2 ～ 1 4 (ジェル)

下記処方にてジェルを常法により調製した。

原料成分	配合量 (質量%)		
	実施例 1 2	1 3	1 4
-----			
・一般式 (4) の化合物 (製造例 1)	0. 1	—	—
・一般式 (5) の化合物 (製造例 2)	—	0. 1	—
・一般式 (6) の化合物 (製造例 3)	—	—	0. 1
・デカメチルシクロペンタシロキサン	1 0	1 0	1 0
・イソステアリン酸イソステアリル	1	—	—
・オリーブ油	—	1	—
・マカデミアナッツ油	—	—	1
・ユーカリ油	0. 1	—	0. 1
・ヘキシルデカノール	1	0. 1	—
・ニコチン酸 d l $\alpha$ トコフェロール	—	0. 1	—

・ポリオキシエチレン (60)	2	2	2
硬化ヒマシ油			
・球状シリコーン粉体 * 2	1	1	5
・オウバク抽出物	0.1	1	0.1
・水溶性葉緑素	0.02	0.02	0.02
・サルビア抽出物	—	0.3	0.1
・1,3-ブチレングリコール	5	10	5
・ソルビトール液	3	3	3
・ポリエチレングリコール4000	1	1	1
・カルボキシビニルポリマー	0.2	0.2	0.2
・糖セラミド * 3	0.1	0.1	0.1
・パラオキシ安息香酸エステル	0.2	0.2	0.2
・メバロノラクトン	0.5	0.5	0.5
・エデト酸塩	0.02	0.02	0.02
・水酸化カリウム	0.05	0.05	0.05
・精製水	残量	残量	残量

\* 2 ; GE東芝シリコーン社製 トスパール

\* 3 ; 紀文フードケミカル社製 バイオセラミド

実施例 15 ~ 17 (親油性クリーム)

下記処方にて親油性クリームを常法により調製した。

原料成分	配合量 (質量%)		
	実施例 15	16	17
-----			
・一般式 (4) の化合物 (製造例 1)	0.1	—	—
・一般式 (5) の化合物 (製造例 2)	—	0.1	—
・一般式 (6) の化合物 (製造例 3)	—	—	0.1
・共変性シリコーン * 4	2	2	2
・ポリオキシエチレン	—	2	—
変性シリコーン分散液 * 5			
・スクワラン	—	—	10
・デカメチルシクロペンタシロキサン	15	20	10
・メチルポリシロキサン	5	2	3
・長鎖分岐脂肪酸コレステリル * 6	—	—	3
・シリコーンエラストマー分散液 * 7	5	2	—
・オウバク抽出物	1	1	1
・甘草抽出物	0.1	0.1	0.1
・水溶性葉緑素	0.02	0.02	0.02
・塩化ナトリウム	1	1	1
・ジプロピレングリコール	5	5	5

・濃グリセリン	5	5	5
・ラフィノース	1	1	1
・パラオキシ安息香酸エステル	0. 3	0. 3	0. 3
・N-メチル-L-セリン	0. 5	0. 5	0. 5
・精製水	残量	残量	残量

\* 4 ; ゴールドシュミット社製 ABIL EM90

\* 5 ; 東レダウコーニングシリコン社製 シリコンBY22-008

\* 6 ; 日本精化社製 YOF CO CLE-NH

\* 7 ; 東レダウコーニングシリコン社製 トレフィル

#### 実施例 18 ~ 20 (サンスクリーン)

下記処方にてサンスクリーンを常法により調製した。

原料成分	配合量 (質量%)		
	実施例 18	19	20
-----			
・一般式 (4) の化合物 (製造例 1)	0. 1	—	—
・一般式 (5) の化合物 (製造例 2)	—	0. 1	—
・一般式 (6) の化合物 (製造例 3)	—	—	0. 1
・ジオクチルエーテル	10	10	10
・共変性シリコン * 4	2	2	2

・トリ 2-エチルヘキサン酸グリセリル	5	5	5
・硬化油	0. 1	0. 1	0. 1
・メチルフェニルポリシロキサン	3	3	3
・マカデミアナッツ脂肪酸フィトステリル	—	—	2
・パラメトキシ桂皮酸 2-エチルヘキシル	—	7	7
・酸化チタン	5	5	4
・酸化亜鉛	5	5	4
・オウバク抽出物	1	1	1
・塩化マグネシウム	1	1	1
・1, 3-ブチレングリコール	5	5	5
・フェノキシエタノール	0. 3	0. 3	0. 3
・ハイビスカスエキス	1	1	1
・アロエ抽出物	0. 1	0. 1	0. 1
・酵母エキス * 8	1	1	1
・精製水	残量	残量	残量

\* 4 ; ゴールドシュミット社製 ABIL EM90

\* 8 ; ペンタファーム社製 ディスムチン

## 実施例 21 (化粧水)

・エタノール

10

・ポリオキシエチレン（60）硬化ヒマシ油	1
・グリセリン	3
・1，3－ブチレングリコール	2
・ジプロピレングリコール	3
・ポリエチレングリコール1500	1
・リン酸塩	適量
・エデト酸塩	適量
・メチルパラベン	適量
・一般式（10）の化合物（製造例7）	0.1
・抗酸化剤	適量
・精製水	残量

## 実施例22、23（乳液）

	実施例22	実施例23
・ステアリン酸	1	1
・ステアリン酸グリセリンエステル	2	2
・セタノール	1	1
・コレステロール	0.5	0.5
・ワセリン	2	2
・スクワラン	5	5

・流動パラフィン	5	5
・シリコーン油	1	1
・アシルグルタミン酸塩	1	1
・キサンタンガム	0. 5	0. 5
・グリセリン	2	2
・ジプロピレングリコール	3	3
・一般式 (5) の化合物 (製造例 2)	0. 1	—
・一般式 (10) の化合物 (製造例 7)	—	0. 1
・ブチルパラベン	適量	適量
・抗酸化剤	適量	適量
・精製水	残量	残量

## 実施例 24、25 (クリーム)

	実施例 24	実施例 25
・ステアリン酸	2	2
・ステアリン酸グリセリンエステル	2	2
・セタノール	3	3
・コレステロール	0. 5	0. 5
・ワセリン	2	2
・スクワラン	5	5

・流動パラフィン	1 0	1 0
・シリコーン油	1	1
・アシルグルタミン酸塩	1	1
・キサンタンガム	0. 5	0. 5
・グリセリン	5	5
・ジプロピレングリコール	3	3
・一般式 (5) の化合物 (製造例 2)	0. 1	—
・一般式 (1 0) の化合物 (製造例 7)	—	0. 1
・ブチルパラベン	適量	適量
・抗酸化剤	適量	適量
・精製水	残量	残量

## 実施例 2 6、2 7 (サンスクリーン)

	実施例 2 6	実施例 2 7
・エタノール	1 0	1 0
・メトキシ桂皮酸オクチル	7	7
・POE・POP変性ジメチルポリシロキサン	2	2
・微粒子酸化チタン	5	5
・酸化亜鉛	5	5
・環状シリコーン	1 0	1 0



・ジメチルポリシロキサン（6 c s）	1 0	1 0
・一般式（5）の化合物（製造例2）	0. 1	—
・一般式（1 0）の化合物（製造例7）	—	0. 1
・抗酸化剤	適量	適量
・精製水	残量	残量

### 実施例28（スキนครリーム）

下記組成のスキนครリームを常法により調製した。

原料成分	配合量（質量％）
-----	
・蜜ロウ	2. 0
・ステアリン酸	5. 0
・ステアリルアルコール	5. 0
・還元ラノリン	2. 0
・スクワレン	20. 0
・ソルビタンモノステアレート	3. 0
・ポリオキシエチレン（20）ソルビタン	3. 0
モノステアレート	
・プロピレングリコール	5. 0
・メチルパラベン	0. 2

・一般式（１７）の化合物	０．１
・精製水	総量を１００とする残量

実施例２９（スキนครリーム）

下記組成のスキนครリームを常法により調製した。

原料成分	配合量（質量％）
-----	
・蜜ロウ	２．０
・ステアリン酸	５．０
・ステアリルアルコール	５．０
・還元ラノリン	２．０
・スクワレン	２０．０
・ソルビタンモノステアレート	３．０
・ポリオキシエチレン（２０）ソルビタン	３．０
モノステアレート	
・プロピレングリコール	５．０
・メチルパラベン	０．２
・一般式（１２）の化合物（製造例９）	０．５
・精製水	総量を１００とする残量

## 実施例 30 (スキンローション)

下記組成のスキンローションを常法により調製した。

原料成分	配合量 (質量%)
-----	
・ オリーブ油	10.0
・ ミリスチン酸イソプロピル	1.0
・ ポリオキシエチレン (6) ノニル	0.5
フェニールエーテル	
・ プロピレングリコール	1.0
・ グリセリン	2.0
・ メチルパラベン	0.1
・ エタノール	7.0
・ 一般式 (17) の化合物	0.5
・ 精製水	総量を 100 とする残量

## 実施例 31 (入浴剤)

下記組成の入浴剤を常法により調製した。

原料成分	配合量 (質量%)
-----	
・ 一般式 (17) の化合物	1.0

・炭酸水素ナトリウム	バランス
・炭酸ナトリウム	20.0
・硫酸ナトリウム	15.0
・塩化ナトリウム	7.5
・無水ケイ酸	0.5
・1,3-ブチレングリコール	1.0
・尿素	1.0
・海藻エキス	1.0
・色素	適量
・デキストリン	適量
・香料	適量

### 実施例32・33（スキนครリーム）

下記処方にてスキนครリームを常法により調製した。

原料成分	配合量（質量％）	
------	----------	--

	実施例32	33
--	-------	----

---

・一般式（17）の化合物	0.1	—
・一般式（14）の化合物（製造例11）	—	0.1
・ステアリン酸	1	—

・イソステアリン酸	—	1
・モノステアリン酸グリセリン	2	2
・ベヘニルアルコール	2	2
・サラシミツロウ	1	1
・ミリスチン酸セチル	1	1
・セスキオレイン酸ソルビタン	1	1
・N-ステアロイルフィトスフィンゴシン	0. 1	0. 1
・水素添加レシチン	0. 1	0. 1
・植物スクワラン	5	5
・ミリスチン酸オクチルドデシル	5	5
・オウバク抽出物	0. 1	1
・火棘抽出物	0. 1	0. 3
・水溶性甘草抽出物	0. 1	0. 1
・1, 3-ブチレングリコール	5	1 0
・濃グリセリン	5	5
・パラオキシ安息香酸エステル	0. 2	0. 2
・N-アセチルグルコサミンオリゴマー	0. 1	0. 1
・アスコルビン酸リン酸エステルMg塩	0. 1	0. 1
・アスコルビン酸リン酸エステルNa塩	0. 1	0. 1
・γ-アミノ酪酸	0. 1	0. 1

・ N-ステアロイルグルタミン酸ナトリウム	0. 2	0. 2
・ アルキル変性カルボキシ	0. 0 5	0. 0 5
ビニルポリマー * 1		
・ ニコチン酸アミド	0. 1	0. 1
・ ザルコシン	0. 1	0. 1
・ 精製水	残量	残量

\* 1 ; B. F. Goodrich社製 PEMULEN TR-1

#### 実施例 3 4 ・ 3 5 (ローション)

下記処方にてローションを常法により調製した。

原料成分	配合量 (質量%)	
	実施例 3 4	3 5
-----		
・ 一般式 (1 7) の化合物	0. 1	—
・ 一般式 (1 2) の化合物 (製造例 9) —		0. 1
・ オウバク抽出液	0. 1	0. 3
・ ハイビスカスエキス	0. 2	0. 5
・ 乳酸菌培養液	0. 1	0. 1
・ 1, 3-ブチレングリコール	5	5
・ ジプロピレングリコール	5	5

53

・ラフィノース	1	1
・エタノール	1	1
・フェノキシエタノール	0. 2	0. 2
・ペクチン	0. 0 5	0. 0 5
・キサンタンガム	0. 1	0. 1
・クエン酸ナトリウム	0. 0 5	0. 0 5
・スギナ抽出液	0. 1	0. 1
・ジイソプロピルアミンジクロロ酢酸	0. 2	0. 2
・ $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸	0. 2	0. 2
・ヒアルロン酸ナトリウム	0. 0 0 1	0. 0 0 1
・グリチルリチン酸ジカリウム	0. 2	0. 2
・クリタケエキス	0. 0 5	0. 0 5
・デカルボキシカルノシン塩酸塩	0. 0 5	0. 0 5
・香料	0. 0 2	0. 0 2
・精製水	残量	残量

## 実施例 3 6 ・ 3 7 (ジェル)

下記処方にてジェルを常法により調製した。

原料成分

配合量 (質量%)

実施例 3 6    3 7

---

・一般式 (1 3) の化合物 (製造例 1 0)	0. 1	—
・一般式 (1 5) の化合物 (製造例 1 2)	—	0. 1
・デカメチルシクロペンタシロキサン	1 0	1 0
・イソステアリン酸イソステアリル	1	—
・オリーブ油	—	1
・マカデミアナッツ油	0. 1	0. 1
・ユーカリ油	0. 1	—
・ヘキシルデカノール	1	0. 1
・ニコチン酸 d l $\alpha$ トコフェロール	—	0. 1
・ポリオキシエチレン (6 0)	2	2
硬化ヒマシ油		
・球状シリコーン粉体 * 2	1	1
・オウバク抽出物	0. 1	1
・水溶性葉緑素	0. 0 2	0. 0 2
・サルビア抽出物	—	0. 3
・1, 3-ブチレングリコール	5	1 0
・ソルビトール液	3	3
・ポリエチレングリコール 4 0 0 0	1	1
・カルボキシビニルポリマー	0. 2	0. 2



・糖セラミド * 3	0. 1	0. 1
・パラオキシ安息香酸エステル	0. 2	0. 2
・メバロノラクトン	0. 5	0. 5
・エデト酸塩	0. 0 2	0. 0 2
・水酸化カリウム	0. 0 5	0. 0 5
・精製水	残量	残量

\* 2 ; G E 東芝シリコーン社製 トスパール

\* 3 ; 紀文フードケミカル社製 バイオセラミド

### 実施例 3 8 ・ 3 9 (親油性クリーム)

下記処方にて親油性クリームを常法により調製した。

#### 原料成分

#### 配合量 (質量%)

#### 実施例 3 8      3 9

・一般式 (1 7) の化合物	0. 1	—
・一般式 (1 5) の化合物 (製造例 1 2)	—	0. 1
・共変性シリコーン * 4	2	2
・ポリオキシエチレン	—	2
変性シリコーン分散液 * 5		
・スクワラン	2	2

・デカメチルシクロペンタシロキサン	1 5	2 0
・メチルポリシロキサン	5	2
・長鎖分岐脂肪酸コレステリル * 6	1	1
・シリコーンエラストマー分散液 * 7	5	2
・オウバク抽出物	1	1
・甘草抽出物	0. 1	0. 1
・水溶性葉緑素	0. 0 2	0. 0 2
・塩化ナトリウム	1	1
・ジプロピレングリコール	5	5
・濃グリセリン	5	5
・ラフィノース	1	1
・パラオキシ安息香酸エステル	0. 3	0. 3
・N-メチル-L-セリン	0. 5	0. 5
・精製水	残量	残量

\* 4 ; ゴールドシュミット社製 ABIL EM90

\* 5 ; 東レダウコーニングシリコーン社製 シリコンBY22-008

\* 6 ; 日本精化社製 YOF CO CLE-NH

\* 7 ; 東レダウコーニングシリコーン社製 トレフィル

実施例40・41 (サンスクリーン)

下記処方にてサンスクリーンを常法により調製した。

原料成分	配合量 (質量%)	
	実施例 4 0	4 1
-----		
・ 一般式 (1 7) の化合物	0. 1	—
・ 一般式 (1 4) の化合物 (製造例 1 1)	—	0. 1
・ ジオクチルエーテル	1 0	1 0
・ 共変性シリコーン * 4	2	2
・ トリ 2 - エチルヘキサン酸グリセリル	5	5
・ 硬化油	0. 1	0. 1
・ メチルフェニルポリシロキサン	3	3
・ マカデミアナッツ脂肪酸フィトステリル	1	1
・ パラメトキシ桂皮酸 2 - エチルヘキシル	—	7
・ 酸化チタン	5	5
・ 酸化亜鉛	5	5
・ オウバク抽出物	1	1
・ 塩化マグネシウム	1	1
・ 1, 3 - ブチレングリコール	5	5
・ フェノキシエタノール	0. 3	0. 3
・ ハイビスカスエキス	1	1

・アロエ抽出物	0. 1	0. 1
・酵母エキス * 8	1	1
・精製水	残量	残量

\* 4 ; ゴールドシュミット社製 ABIL EM90

\* 8 ; ペンタファーム社製 ディスムチン

#### 実施例 4 2 (化粧水)

・エタノール	10
・ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油	1
・グリセリン	3
・1, 3-ブチレングリコール	2
・ジプロピレングリコール	3
・ポリエチレングリコール 1500	1
・リン酸塩	適量
・エデト酸塩	適量
・メチルパラベン	適量
・一般式 (15) の化合物 (製造例 12)	0. 1
・抗酸化剤	適量
・精製水	残量

## 実施例 4 3 ・ 4 4 （乳液）

	実施例 4 3	実施例 4 4
・ステアリン酸	1	1
・ステアリン酸グリセリンエステル	2	2
・セタノール	1	1
・コレステロール	0. 5	0. 5
・ワセリン	2	2
・スクワラン	5	5
・流動パラフィン	5	5
・シリコーン油	1	1
・アシルグルタミン酸塩	1	1
・キサントガム	0. 5	0. 5
・グリセリン	2	2
・ジプロピレングリコール	3	3
・一般式（1 7）の化合物	0. 1	—
・一般式（1 5）の化合物（製造例 1 2）	—	0. 1
・ブチルパラベン	適量	適量
・抗酸化剤	適量	適量
・精製水	残量	残量

## 実施例 4 5 ・ 4 6 （クリーム）

	実施例 4 5	実施例 4 6
・ ステアリン酸	2	2
・ ステアリン酸グリセリンエステル	2	2
・ セタノール	3	3
・ コレステロール	0. 5	0. 5
・ ワセリン	2	2
・ スクワラン	5	5
・ 流動パラフィン	1 0	1 0
・ シリコーン油	1	1
・ アシルグルタミン酸塩	1	1
・ キサンタンガム	0. 5	0. 5
・ グリセリン	5	5
・ ジプロピレングリコール	3	3
・ 一般式（1 3）の化合物（製造例 1 0）	0. 1	—
・ 一般式（1 5）の化合物（製造例 1 2）	—	0. 1
・ ブチルパラベン	適量	適量
・ 抗酸化剤	適量	適量
・ 精製水	残量	残量

## 実施例 47・48 (サンスクリーン)

	実施例 47	実施例 48
・ エタノール	10	10
・ メトキシ桂皮酸オクチル	7	7
・ POE・POP変性ジメチルポリシロキサン	2	2
・ 微粒子酸化チタン	5	5
・ 酸化亜鉛	5	5
・ 環状シリコーン	10	10
・ ジメチルポリシロキサン (6 c s)	10	10
・ 一般式 (13) の化合物 (製造例 10)	0.1	—
・ 一般式 (15) の化合物 (製造例 12)	—	0.1
・ 抗酸化剤	適量	適量
・ 精製水	残量	残量

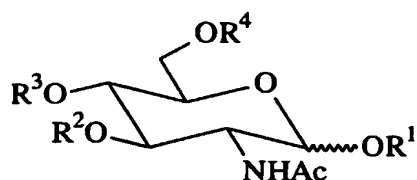
## 産業上の利用可能性

以上記載の如く、本発明は簡便かつ容易に合成可能な、表皮のヒアルロン酸産生促進剤を提供できることは明らかである。また、本発明によって皮膚の老化防止(皮膚のハリや弾力性、潤いの維持)が可能となる。

## 請求の範囲

1. 下記一般式（1）で示されるN-アセチルグルコサミン誘導体。

一般式（1）

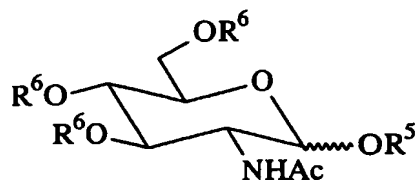


（但し、R¹は水素原子または炭素数2～18のアルキル基である。R²、R³及びR⁴は水素原子または炭素数2～18のアシル基であり、すべてが同じであっても何れかが異なっても良い。また、1位の立体構造はαあるいはβのどちらであっても良い。但し、R¹、R²、R³、R⁴のすべてが水素原子であってはならない。）

2. 請求の範囲第1項に記載のN-アセチルグルコサミン誘導体を含む皮膚外用剤。
3. 下記一般式（2）又は（3）で示されるN-アセチルグルコサミン誘導体。

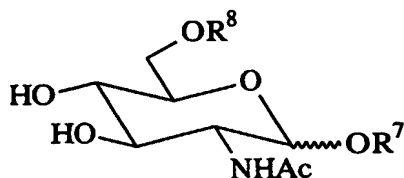
一般式（2）





(但し、 $R^5$ は炭素数2～18のアルキル基である。 $R^6$ は水素原子またはアセチル基である。また、1位の立体構造は $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

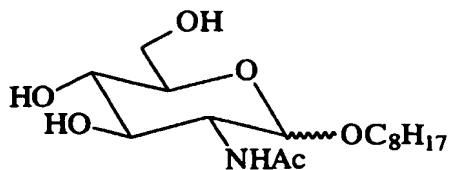
一般式 (3)



(但し、 $R^7$ は水素原子または炭素数2～18のアルキル基であり、 $R^8$ は炭素数2～18のアシル基である。また、1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

4. 下記一般式 (4) で示されるN-アセチルグルコサミン誘導体。

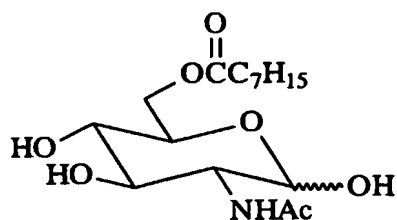
一般式 (4)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

5. 下記一般式(5)で示されるN-アセチルグルコサミン誘導体。

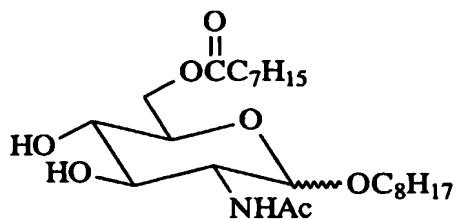
一般式(5)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

6. 下記一般式(6)で示されるN-アセチルグルコサミン誘導体。

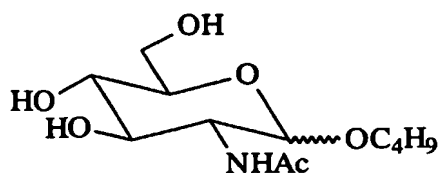
一般式(6)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

7. 下記一般式(7)で示されるN-アセチルグルコサミン誘導体。

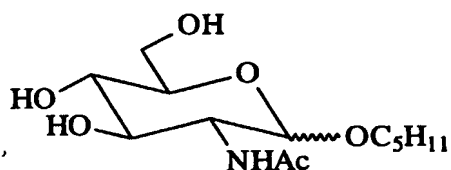
一般式 (7)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

8. 下記一般式 (8) で示されるN-アセチルグルコサミン誘導体。

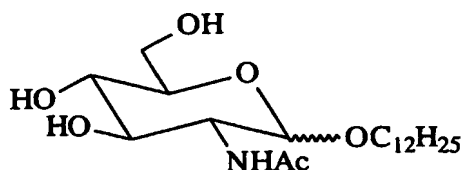
一般式 (8)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

9. 下記一般式 (9) で示されるN-アセチルグルコサミン誘導体。

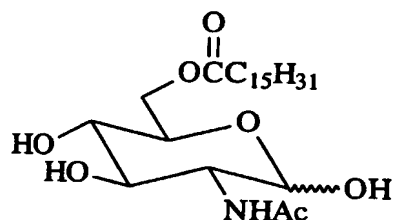
一般式 (9)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

10. 下記一般式(10)で示されるN-アセチルグルコサミン誘導体。

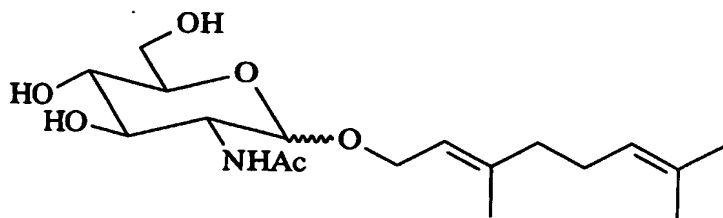
一般式(10)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

11. 下記一般式(11)で示されるN-アセチルグルコサミン誘導体。

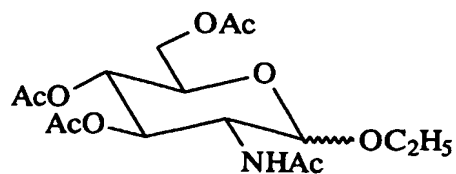
一般式(11)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

12. 下記一般式(12)で示されるN-アセチルグルコサミン誘導体。

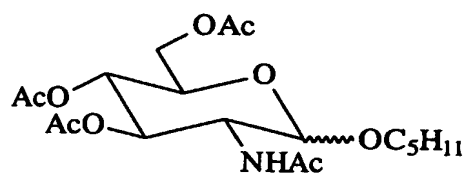
一般式(12)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

13. 下記一般式(13)で示されるN-アセチルグルコサミン誘導体。

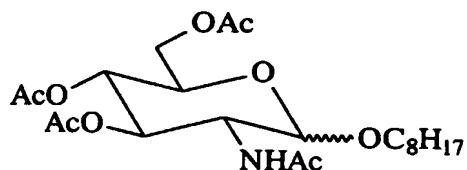
一般式(13)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

14. 下記一般式(14)で示されるN-アセチルグルコサミン誘導体。

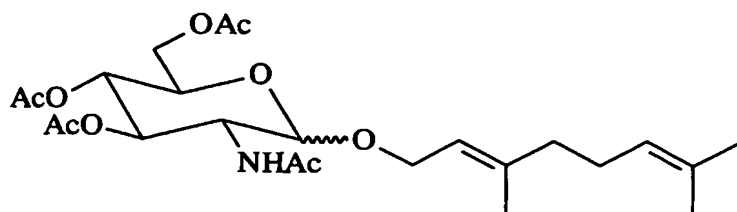
一般式(14)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

15. 下記一般式(15)で示されるN-アセチルグルコサミン誘導体。

一般式 (15)



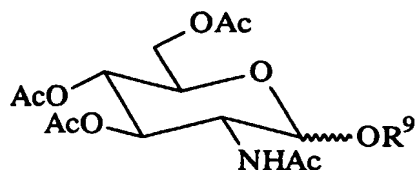
(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

16. 請求の範囲第3項に記載のN-アセチルグルコサミン誘導体を含む皮膚外用剤。

17. 請求の範囲第3項に記載のN-アセチルグルコサミン誘導体を有効成分とするヒアルロン酸産生促進剤。

18. 下記一般式(16)で示されるN-アセチルグルコサミン誘導体を有効成分とするヒアルロン酸産生促進剤。

一般式 (16)

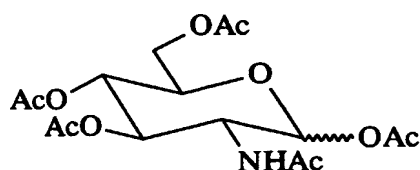


(但し、 $R^9$ は炭素数2～16のアシル基である。また、1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

19. 請求の範囲第18項に記載のN-アセチルグルコサミン誘導体を含有する皮膚外用剤。

20. 下記一般式(17)で示されるN-アセチルグルコサミン誘導体を含有する皮膚外用剤。

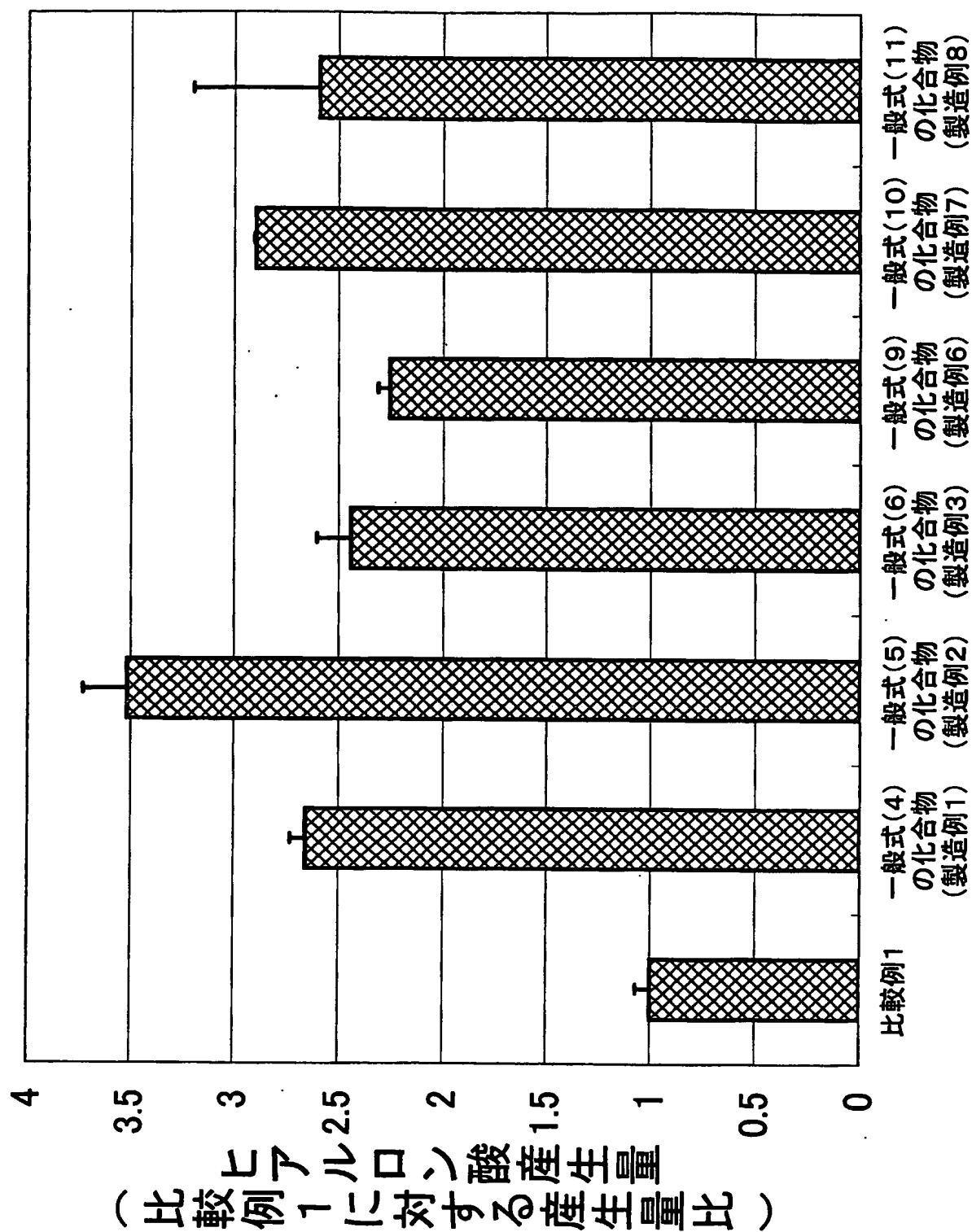
一般式(17)



(1位の立体構造は、 $\alpha$ もしくは $\beta$ のどちらであっても良い。)

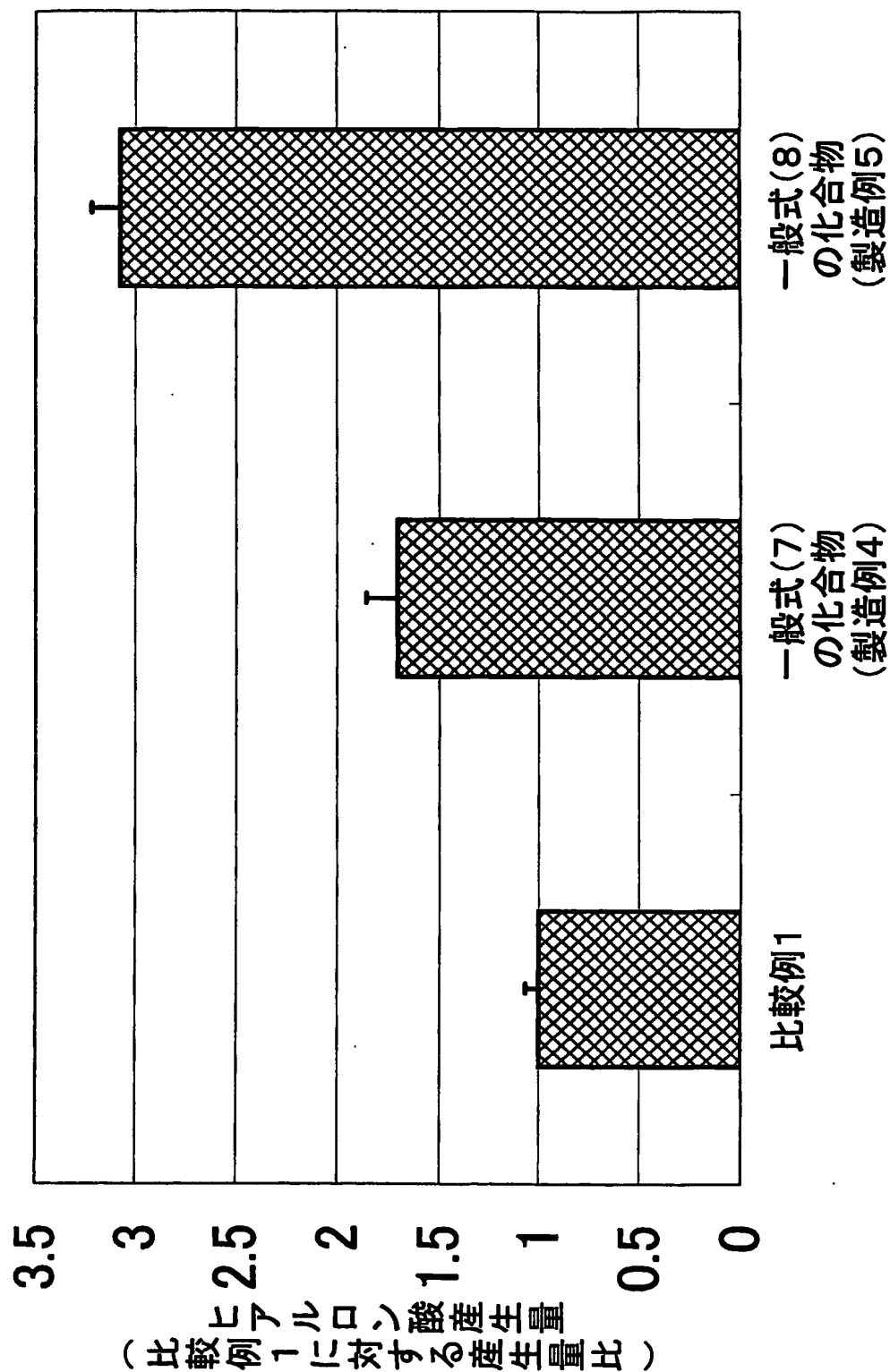
1/4

第1図

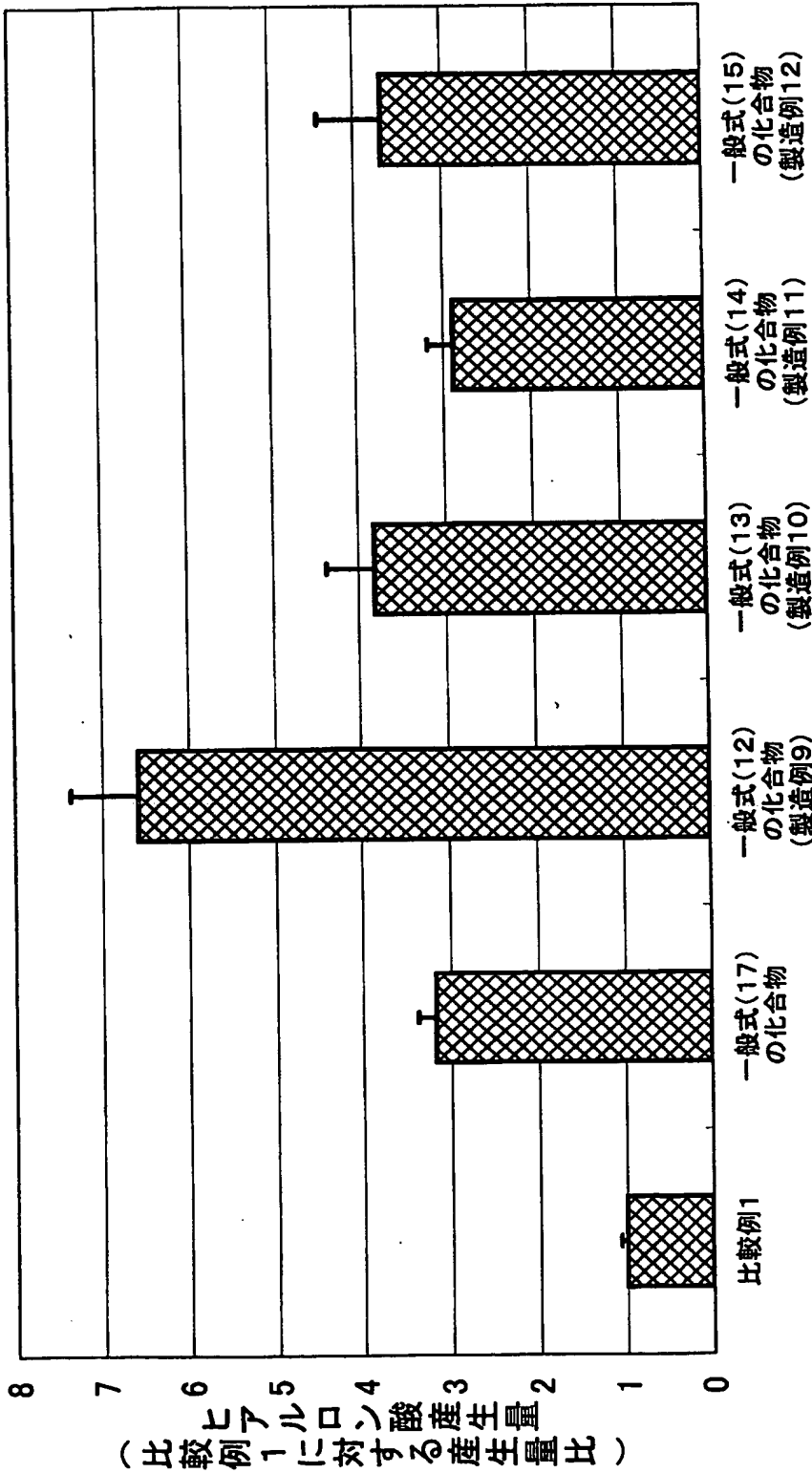




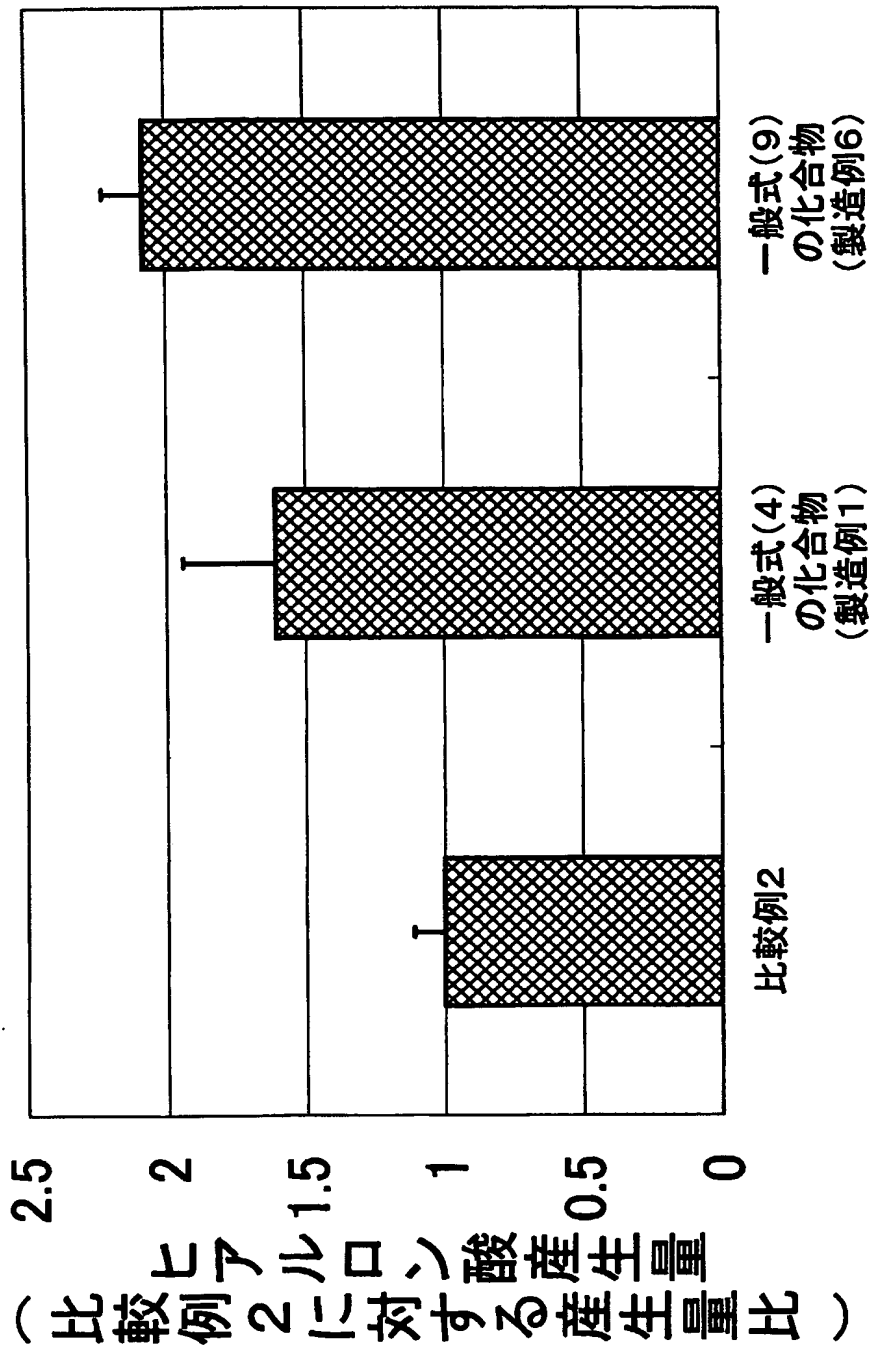
第2図



第3図



第 4 図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09428

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07H15/04, 13/06, A61K7/00, 7/48, 31/7024, 31/7028,  
A61P17/16, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07H1/00-23/00, A61K7/00-7/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), Caplus (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5696246 A (HOECHST AG.), 09 December, 1997 (09.12.97), See especially compound 3c & DE 19517889 A1 & DE 19517889 C2 & DE 59609865 G & JP 8-333381 A & EP 755939 A2 & EP 755939 B1 & CA 2176686 A	1, 3, 7-9, 12-14
X	JP 62-36306 A (Taiyo Kagaku Co., Ltd.), 17 February, 1987 (17.02.87),	1-3, 5, 10, 16, 19, 20
Y	& JP 5-81566 B2	17, 18
X	JP 2-243611 A (Kose Cosmetic Co., Ltd.), 27 September, 1990 (27.09.90),	1-3, 5, 10, 16, 19, 20
Y	& JP 2585094 B2	17, 18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 28 October, 2003 (28.10.03)	Date of mailing of the international search report 25 November, 2003 (25.11.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09428

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2001-2551 A (Kanebo, Ltd.), 09 January, 2001 (09.01.01), (Family: none)	17,18 1-16,19,20
Y A	Shingo SAKAI et al., "Hyohi Saibo Hyaluronic- san Sansei Sokushin Sayo o Motsu Ten'nengata N- Acetylglucosamine", Fine Chemical, 15 December, 2001 (15.12.01), Vol.30, No.22, pages 5 to 11	17,18 1-16,19,20
A	EP 1075836 A2 (YAIZU SUISANKAGAKU INDUSTRY CO., LTD.), 14 February, 2001 (14.02.01), & JP 2001-48789 A & CN 1283413 A & KR 2001029674 A & US 2003/0003116 A1 & US 2003/0022842 A1	1-20
A	JP 8-143588 A (Kose Corp.), 04 June, 1996 (04.06.96), (Family: none)	1-20

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H15/04, 13/06, A61K7/00, 7/48, 31/7024,  
31/7028, A61P17/16, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H1/00-23/00, A61K7/00-7/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN) CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 5696246 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 1997. 12. 09 See especially compound 3c. & DE 19517889 A1 & DE 19517889 C2 & DE 59609865 G & JP 8-333381 A & EP 755939 A2 & EP 755939 B1 & CA 2176686 A	1, 3, 7-9, 12-14
X	JP 62-36306 A (太陽化学株式会社) 1987. 02. 17 & JP 5-81566 B2	1-3, 5, 10, 16, 19, 20
Y		17, 18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 10. 03

国際調査報告の発送日

28. 10. 03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田 俊生

4P

8214

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**